

**Einleitung der Allgemeinanaesthesie
mit Propanidid oder Etomidate**

Günther Buchner

—
1974
—





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554607_0021

Aus der Anaesthesieabteilung der

(Leiter : Prof. Dr. A. D o e n i c k e)

C h i r u r g i s c h e n P o l i k l i n i k

der Universität München

Direktor: Prof. Dr. F. H o l l e

Einleitung der Allgemeinanaesthesie mit P r o p a n i d i d

oder E t o m i d a t e .

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt

und einer Hohen Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

GÜNTHER BUCHNER

aus München

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. A. Doenicke

Korreferent: Prof. Dr. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der Promotion: 23.12.1974



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Fragestellung	1
Methodik : Durchführung der Anaesthesie	2
Pharmaka zu Prämedikation	3
Pharmaka zur Einleitung und Auf- rechterhaltung der Anaesthesie	4
Eigene Untersuchungen	7
Statistik	8
Ergebnisse Altersverteilung	11
Pulsfrequenz	12
Blutdruck	13
Nebenwirkungen	15
Statistische Auswertung	18
Diskussion	23
Zusammenfassung	35
Literaturverzeichnis	37
Anhang	

Meiner Mutter gewidmet.

Einleitung:

Zwei verschiedene Kurznarkotika, Epontol^R ein barbituratfreies Narkoticum und Etomidate eine neue, hypnotisch wirkende Substanz, die vor dieser klinischen Prüfung im Tierversuch (Ratten) und an 25 nicht ausgewählten Patienten getestet wurde, sollen unter klinischen Bedingungen, zur Einleitung von Allgemeinnarkosen miteinander verglichen werden.

Eine qualitative Analyse des Kreislaufverhaltens, sowie objektive und subjektive Nebenwirkungen werden herangezogen und über 106 Anaesthesien mit Propanidid (Epontol^R) und 99 mit Etomidate wird berichtet.

Fragestellung:

1. In einer Voruntersuchung ist zu klären, ob die Einleitung der Narkose mit Propanidid nach Prämedikation mit Neclastinum, beziehungsweise ohne Neclastinum signifikante Unterschiede in Bezug auf das Kreislaufverhalten aufzeigt, ferner Narkosetiefe, objektive und subjektive Nebenwirkungen unterschieden sind.
2. Entsprechend der ersten Teiluntersuchung soll die gleiche Fragestellung mit Etomidate bei veränderter Injektionsgeschwindigkeit (10 sec und 60 sec) geprüft werden.
3. Gibt es signifikante Unterschiede zwischen einer Einleitung mit Propanidid (mit bzw. ohne Neclastinum) und Etomidate (Injektionszeit 10 bzw. 60 sec) ?

Methodik: 1. Durchführung der Anästhesie

Die Narkosen wurden in der Zeit vom 15.5.1972 bis zum 31.10.1972 vorgenommen.

Um ein einigermaßen vergleichbares Kollektiv zu erhalten wurde die Einleitung der Narkose einheitlich, bei allen Patienten, an einem Tag beibehalten und am darauffolgendem Tage gewechselt, das heißt Montag mit Propanidid, Dienstag mit Etomidate, Mittwoch mit Propanidid, Donnerstag mit Etomidate, Freitag mit Propanidid; am Wochenende wurden die Untersuchungen ausgesetzt. In der darauffolgenden Woche wurde am Montag nicht mit Propanidid sondern mit Etomidate begonnen, sodaß sich automatisch jede neue Woche eine umgekehrte Reihenfolge ergab.

Anästhesie bei Propanidid / Etomidate - Doppelstudie.

1 Stunde vor Narkosebeginn (auf Station)	i.m. 0,075 mg Piritramid/kgKG (Dipidolor ^R) als Analgetikum
---	---

i.m. 25 mg Promethazin/kgKG (Atosil ^R) als Sedativum und Antihistaminikum

ca. 10 min vor Injektion des Hypnotikums (im OP)	iv. 0,5 mg Atropinsulfat i.v. ca 1-2 ml Thalamonal ^R i.v. 1-2 mg Neclastinum (Tavegil ^R ; nur vor Propanidid)
--	--

ca. 3 min vor Injektion des Hypnoticums	i.v. 10-20 mg Gallamin (Flaxedil ^R) oder i.v. 1-2 mg Diallylnortoxoferin (Alloferin ^R)
--	--

Gabe des Narkoticums	i.v. 5 mg Propanidid (Eponol ^R) / kgKG (Injektionszeit 60 sec)
----------------------	---

bzw. 0,19 mg Etomidate / kgKG (Injektionszeit 10 sec bzw. 60sec)

Einatmung von Sauerstoff, Lachgas und Halothane

ca. 2 min nach Injektion des Hypnoticums i.v. 1 mg
Suxamethonium / 10 kgK_G (Lysthenon^R).

Anschließend Intubation und Fortführung der Narkose mit
Sauerstoff, Lachgas und Halothane.

2. Pharmaka zur Prämedikation.

Atropinsulfat, als Vagolyticum, ist ein wichtiger Bestandteil
in der Prämedikation. Es bewirkt eine Dämpfung der vagalen
Erregbarkeit, steigert die Pulsfrequenz, erregt die Medulla
(Vasodilatatorenzentrum: Hautrötung); jedoch liegt die benutzte
Dosis zu niedrig um eine Mydriasis oder Erhöhung des intra-
okulären Druckes zu bewirken (Glaukom keine Kontraindikation).
Kontraindiziert ist es bei Hyperthermie der Kleinkinder
und Tachykardie.

Die erwünschten Wirkungen sind:

- a. Erweiterung der Bronchien
- b. Hemmung der Bronchial- und Verdauungsdrüsensekretion
(Freihaltung der Luftwege)
- c. Verminderung der Magendrüsensekretion

Neclastinum (Tavegil^R) ist ein Antiallergicum mit selektiver
Hemmung der Histaminfreisetzung und Herabsetzung der Kapil-
larpermeabilität. klinisch findet es hauptsächlich Anwendung
zur Prophylaxe histaminbedingter Nebenwirkungen in der
Anästhesie und bei der Magenfunktionsdiagnostik.

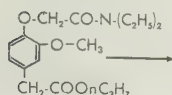
Thalamonal^R ist eine Kombination aus Dehydrobenzperidol,
einem Neurolepticum mit starker, zentraler psychomotorisch
beruhigender Wirkung, und Fentanyl^R (Nor-Pethidin-Derivat),
einem stark wirksamen Analgeticum, das ca. 500 -1000 mal
stärker wirksam ist als Dolantin.

Thalamonal^R bewirkt psychische Ruhe, Apathie, Schweregefühl, Somnolenz und eine Herabsetzung der Reflexerregbarkeit. Die Patienten sind bei vollem Bewußtsein teilnahmslos gegenüber dem Geschehen ihrer Umgebung. Als Nebenwirkungen werden eine leichte Pulsverlangsamung, geringe Blutdrucksenkung und Atemdepression beschrieben, wobei die Pulsfrequenzverlangsamung durch Atropin maskiert wird, die atemdepressorische Wirkung des Fentanyl^R ist bei der niedrigen Dosierung von 0,05 - 0,1 mg unbedeutend. Gallamin (Flaxedil^R) oder Diallylnortoxoferin (Alloferin^R) wurden 3 min vor Narkosebeginn i.v. verabreicht. Beide Substanzen gehören der Gruppe der kompetitiven Hemmstoffe an der muskulären Endplatte an und dienen der Verminderung der motorischen Aktivität der Skelettmuskulatur, wenn anschließend Suxamethonium als depolarisierendes Relaxans zur Intubation gegeben wird.

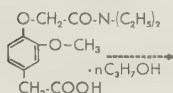
3. Pharmaka zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie. PROFANIDID (Epontol^R) ein 3-Methoxy-4-N,N-Diäthyl-Carbamoyl-Phenyl-Essigsäure-N-Fropylester suspensiert in dem Lösungsvermittler Cremophor EL ist Mai 1965 als Ultrakurz-narkoticum, später auch als Narkoticum, zur Einleitung im Gebrauch. Propandid gehört zu den Phenoxysäureamiden mit kurzer narkotischer Wirkdauer ohne postnarkotischen Nachschlaf. (1) Die kurze Wirkdauer beruht auf sofortiger hydrolytischer Spaltung zu zwei inaktiven Metaboliten. (Hiltmann et al) (2).

Als Hauptmetabolit entsteht das inaktive 3-Methoxy-4-(N,N-Diäthyl-carbamoylmethoxy)-Phenylacetat, welches in geringem Maße in das ebenfalls inaktive 4-Carboxymethoxy-Phenylacetat abgebaut wird. (Duhm et al) (3)

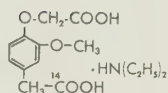
Propanidid



narkotisch wirksam

Hauptmetabolit
(98 %)

inaktiv

2. Metabolit
(2 %)

inaktiv

Als gut verträglich injizierbaren Lösungsvermittler dieses Narkoticums fanden Scholtan und Lie (4) den Emulgator Cremophor EL^R, eine nicht ionogene oberflächenaktive Substanz. Als äthyliertes Rizinusöl enthält er als Hauptbestandteil (80-85 %) das Triglycerid der Ricinolsäure. Auf 1 Mol Triglycerid kommen durchschnittlich 40 Mole Äthylenoxyd.

Ausscheidungsversuche mit C₁₄ - radioaktiv markiertem Cremophor zeigten, daß bei i.v. Applikation bei Ratten die Aktivität zunächst schnell durch renale Elimination sinkt. Schon 2 Stunden nach Gabe von Cremophor sind 50 - 75 % renal eliminiert (5).

Propanidid wird als Kurz-narkoticum zur Schmerzausschaltung bei diagnostischen und therapeutischen, ambulanten, Eingriffen sowie zur intravenösen Einleitung von Kombinationsnarkosen verwandt. (Doenicke et al)(6)

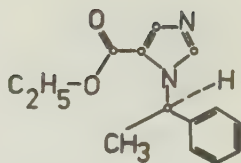
In dieser Studie sollte Propanidid nochmals einer kritischen Prüfung als Narkoticum zur Einleitung unterzogen werden.

ETOMIDATE ein R-(+)-Äthyl-1-(alpha-Methyl-Benzyl)-Imidazol-5-Carboxylat (R 16659) ist ein weiß bis gelbliches kristallines oder amorphes Pulver mit einem Schmelzpunkt bei ca. 65-70°C.

Es ist fast unlöslich in Wasser, jedoch in organischen und mineralischen Säuren, deren pH kleiner als 3 ist, gut löslich; ebenfalls ist Etomidate in Propylenglykol, Alkohol und Chloroform gut löslich. (7) Als Solvens wurde Zitronensäure verwendet.

In dieser Studie wird Etomidate zum ersten Male einer intensiven klinischen Prüfung unterzogen

ETOMIDATE (Formel)



Nach kurzer Beatmung mit Sauerstoff, Lachgas und Halothane wird ein depolarisierendes Relaxans, Suxamethonium (Lysthenon^R), zur Intubation intravenös verabreicht. Suxamethonium besetzt die motorische Endplatte wie Acetylcholin und wird durch die unspezifische Cholinesterase abgebaut. Eine harmlose Nebenwirkung ist das postnarkotische Auftreten von muskelkaterartigen Schmerzen aller Muskelgruppen. Diese werden jedoch durch die vorherige Gabe von Gallamin bzw. Diallylnortoxoferin vermieden.

Die Suxamethoniumwirkung tritt rasch ein (30 sec nach i.v. Injektion), die Apnoe hält zwischen 3 und 6 Minuten an.

Die Anwendung von Suxamethonium bei Patienten, deren Serumcholinesterase erniedrigt ist, bedarf einer gewissen Vorsicht, da in diesen Fällen eine Verlängerung der Relaxationsdauer eintritt. Insbesondere bei einer, genetisch bedingten, atypischen Cholinesterase sowie bei Patienten mit Leber- und Gallenwegserkrankungen, ferner bei malignen Tumoren ist erhöhte Vorsicht geboten (8,9,10,11,12,13,14,15,16).

In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, daß durch Fropanidid die Aktivität sowohl der Serumcholinesterase als auch der Erythrozytenesterase vermindert wird. Die Verlängerung der Apnoe bei i.v. Gabe von Suxamethonium nach Fropanidid wird diesem Umstand zugeschrieben. Doenicke et al fanden im Durchschnitt eine Verlängerung der Apnoe um 3 min 44 sec. (17)

Die Dauerrelaxierung wurde mit Diallylnortoxoferin fortgesetzt.

4. Eigene Untersuchungen:

Folgende Parameter wurden gemessen:

Blutdruck: Systolisch und diastolisch, unblutig durch Anlegen einer Blutdruckmeßmanschette nach Riva-Rocci.

Herzfrequenz: Durch Auszählen des Radialispulses.

Diese klinischen Kreislaufkontrollen wurden zu folgenden Zeitpunkten durchgeführt:

2 mal vor jeglicher Manipulation am Patienten (Anlegen eines Venenkatheders usw.)

5 Kontrollen kontinuierlich nach der Applikation von Atropin, Thalamonal und Neclastinum.

2 Messungen nach Gallamin bzw. Diallylnortoxoferin.

Die Zeitdauer dieser 9 Kontrollen betrug durchschnittlich 11 min 30 sec.

Nach der Injektion von Propanidid bzw. Etomidate wurde in jeder folgenden Minute gemessen (Zeitdauer 10 min).

2 Minuten nach den Hypnotica erfolgte die Injektion von Suxamethonium; 1 Minute später Intubation, anschließend maschinelle Beatmung mit Sauerstoff, Lachgas und Halothane.

Anschließend Dauerrelaxation mit Diallylnortoxoferin.

Ferner wurden während dieser durchschnittlich 22 Minuten folgende Nebenwirkungen bzw. Nebenerscheinungen registriert:

- a. Muskelbewegungen (Abwehr, Krampf oder Muskelzittern)
- b. Singultus
- c. Hautrötung (als Zeichen einer allergischen Reaktion)
- d. Rötung an der Injektionsstelle (als Zeichen einer geweblichen Reizung).
- e. Schmerzen während der Injektion.

Vor der Einleitung wurden dem Patienten folgende Fragen gestellt:

Haben Sie Angst vor dem Eingriff?

Haben Sie früher schon einmal Narkosen erhalten?

Postnarkotische Fragen (Einen Tag später auf Station):

Empfanden Sie das Einschlafen als angenehm oder unangenehm?

Verspüren Sie jetzt, einen Tag später, Schmerzen an der Injektionsstelle? (Siehe auch Formblatt im Anhang)

5. Statistik.

Auf einem Olivettikleinrechner wurden folgende Parameter bestimmt:

a. Als Mittelwert das arithmetische Mittel nach der Formel:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n}{n}$$

b. Die Standardabweichung der Stichprobe des jeweiligen Mittelwertes ergibt sich nach der Formel:

$$s_1 = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n x_{1i}^2 - (\sum_{i=1}^n x_{1i})^2 / n_1}{n_1 - 1}}$$

Der Vergleich zweier empirischer Mittelwerte erfolgt mit Hilfe der Varianzanalyse aufgrund gleicher Varianzen.

c. Berechnung des F'- Wertes:

$$F' = \frac{D}{S^2}$$

$$D = \frac{n_1 \times n_2 (\bar{x}_1 - \bar{x}_2)^2}{n_1 + n_2} \quad (1)$$

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_1} (x_{1i} - \bar{x}_1)^2 + \sum_{i=1}^{n_2} (x_{2i} - \bar{x}_2)^2}{n_1 + n_2 - 2} \quad (2)$$

$$F' = \frac{(n_1 + n_2 - 2) \left(n_2 \sum_{i=1}^{n_1} x_{1i} - n_1 \sum_{i=1}^{n_2} x_{2i} \right)^2}{(n_1 + n_2) \left[n_1 n_2 \left(\sum_{i=1}^{n_1} x_{1i}^2 + \sum_{i=1}^{n_2} x_{2i}^2 \right) - n_2 \left(\sum_{i=1}^{n_1} x_{1i} \right)^2 - n_1 \left(\sum_{i=1}^{n_2} x_{2i} \right)^2 \right]} \quad (3)$$

Der berechnete F' -Wert kann nur zur Bestimmung der Gleichheit oder Verschiedenheit zweier Mittelwerte angewendet werden, wenn die Varianzen der beiden Gruppen gleich sind.

Zunächst gilt es nachzuweisen, daß die beiden Stichproben, also unsere zu prüfenden Mittelwerte, einer gemeinsamen Grundgesamtheit entstammen oder nicht, was durch Vergleich ihrer Varianzen s_1^2 und s_2^2 auf Gleichheit und Homogenität geschieht.

1. Varianz s_1^2 berechnen:

$$s_1^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_1} x_{1i}^2 - \left(\sum_{i=1}^{n_1} x_{1i} \right)^2 / n_1}{n_1 - 1}$$

2. Varianz s_2^2 berechnen:

$$s_2^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_2} x_{2i}^2 - \left(\sum_{i=1}^{n_2} x_{2i} \right)^2 / n_2}{n_2 - 1}$$

3. $\hat{F}$ -Test durchführen: $\hat{F} = s_1^2 / s_2^2 \quad s_1^2 > s_2^2$

4. Der berechnete $\hat{F}$ -Wert soll, bei der geforderten statistischen Sicherheit, den theoretischen F -Wert, mit den Freiheitsgraden $v_1 = n_1 - 1$ und $v_2 = n_2 - 1$, nicht überschreiten; ist dies gegeben kann die Nullhypothese auf dem geforderten Niveau nicht abgelehnt werden.

HO Nullhypothese $s_1^2 = s_2^2 \quad \hat{F} < F_{n_1-1, n_2-1; 0,05}$
Niveau ($S = 95\%$)

5. Erreicht oder überschreitet $\hat{F}$ den theoretischen F-Wert so gelten die Varianzen als verschieden. Es muß mit Hilfe der Alternativhypothese H_1 nachgewiesen werden, daß bei $\delta_1^2 \neq \delta_2^2$, $\hat{F} > F_{n_1-1, n_2-1, 0,05}$ die Mittelwerte trotzdem auf dem 95 % - Niveau verglichen werden können.
6. Wenn H_0 zutrifft ist die Formel (3) auf Seite 7 gültig.
7. Wenn H_1 gilt muß folgende Formel Anwendung finden:

$$\frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\sqrt{\frac{(n_1-1)s_1^2 + (n_2-1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \left[\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right]}} \geq 2,0 \quad (4)$$

Ein Mittelwertsunterschied auf dem 95 % - Niveau ist gesichert wenn der Quotient gleich oder größer 2 wird, unterschreitet er den Wert 2, dann läßt sich die Nullhypothese auf dem 95 % - Niveau nicht ablehnen. Nachdem die Vergleichbarkeit auf der geforderten statistischen Sicherheit bewiesen ist, kann F in der 95 % Tabelle bei $FG_1 = 1$ und $FG_2 = n_1 + n_2 - 2$ abgelesen und mit dem errechneten F' -Wert verglichen werden.

Ist F' größer als der theoretische Wert unterscheiden sich beide Mittelwerte signifikant, ist er kleiner so besteht mathematisch kein Unterschied zwischen den verglichenen Mittelwerten (18).

Ergebnisse: Von den 106 Anaesthesien mit Propanidid waren 104 Kombinationsnarkosen. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde Sauerstoff, Lachgas und Halothane gegeben. 31 Patienten erhielten Neclastinum (Tavegil^R) zur Prophylaxe einer Histaminfreisetzung und 73 kein Neclastinum.

Den 106 Narkosen mit Propanidid zur Einleitung werden 99 mit Etomidate gegenübergestellt; von diesen sind 80 in den vergleichbaren Rahmen der Kombinationsnarkosen einzuordnen. 19 unterscheiden sich von dem aufgestellten Durchführungsmodus durch abweichende Prämedikation, sowie von der Art der Weiterführung der Anaesthesie (Mononarkosen, Neuroleptanalgesien und Maskennarkosen).

Die Injektionszeit von Etomidate betrug bei 43 Narkosen 10 sec, bei 37 Patienten 60 sec.

Altersverteilung:

In Abbildung 1 und 2 sind die Patientengruppen in 10 - Jahresintervallen zwischen 0 und 80 Jahren aufgetragen. Die Auswertung der Altersverteilung der Patienten mit Propanidideinleitung ergibt ein Maximum der Gruppen zwischen 20 und 50 Jahren. (Abb. 1)

Propanidid + Neclastinum	:	20-50 Jhr.	61 %
Propanidid ohne Neclast.	:	20-50 Jhr.	50 %

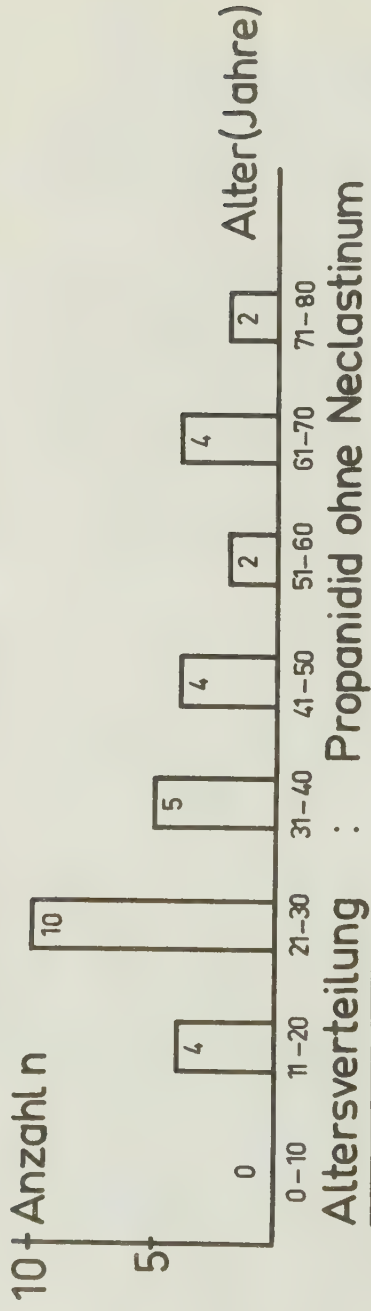
Ferner ist ersichtlich, daß bei sämtlichen Altersgruppen vom Kleinkindes - bis zum Greisenalter Anaesthesien durchgeführt worden sind.

Wie bei Propanidid zeigt sich auch bei Etomidate, daß die meisten Anaesthesien im Bereich zwischen 20 und 50 Jahren liegen. (Abb. 2)

Altersverteilung

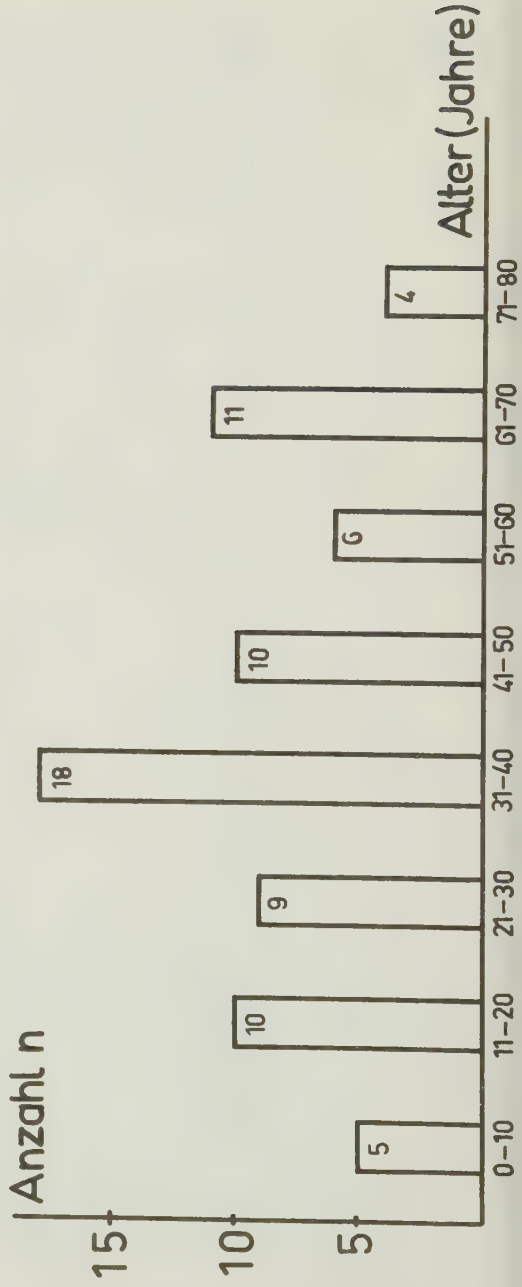
: Propanid mit Neclastinum

(Abb. 1)

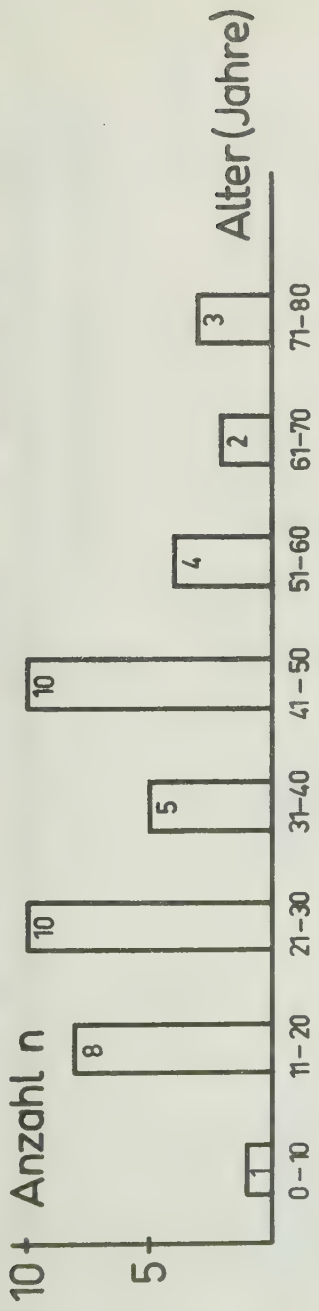


Anzahl n

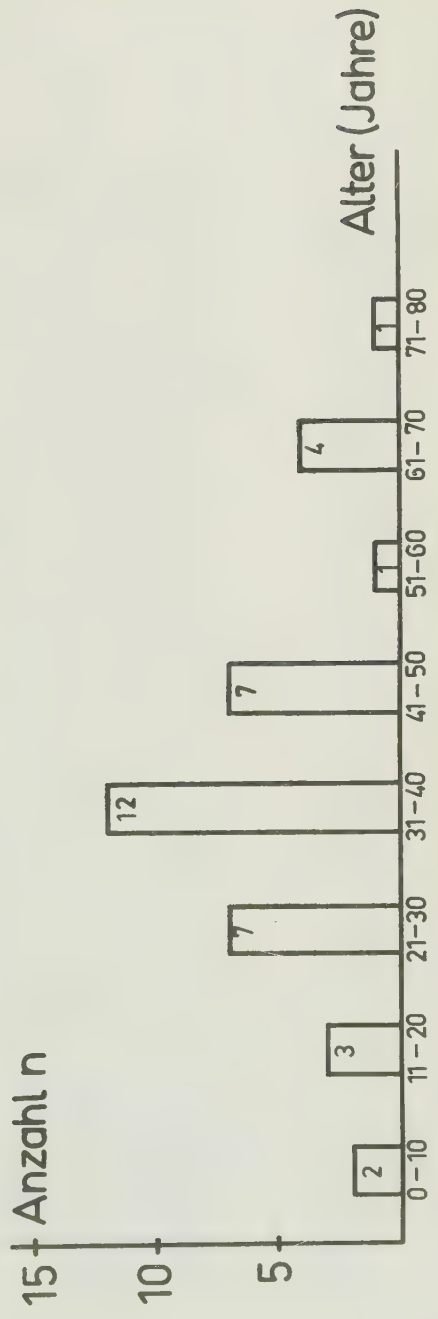
: Propanid ohne Neclastinum



Altersverteilung : Etomidate Jnj.zeit 10 sec (Abb. 2)



Altersverteilung : Etomidate Jnj.zeit 60 sec



Etomidate Inj.zeit 10 sec : 20-50 Jhr. 58 %

Etomidate Inj.zeit 60 sec : 20-50 Jhr. 70 %

Auch bei Etomidate sind die durchgeführten Anaesthesien über den ganzen menschlichen Altersbereich gestreut.

Pulsfrequenz:

Propanidid ohne Neclastinum

In Abbildung 3 sind die Pulsfrequenzmittelwerte der ganzen Einleitungsphase aufgetragen.

Die beiden Ausgangswerte lagen bei 89 Schlägen/min, nach Gabe des Atropins ist ein Anstieg um 12 Schläge zu registrieren. Bis zur Verabreichung von Propanidid hält sich die Pulsfrequenz auf diesem Niveau.

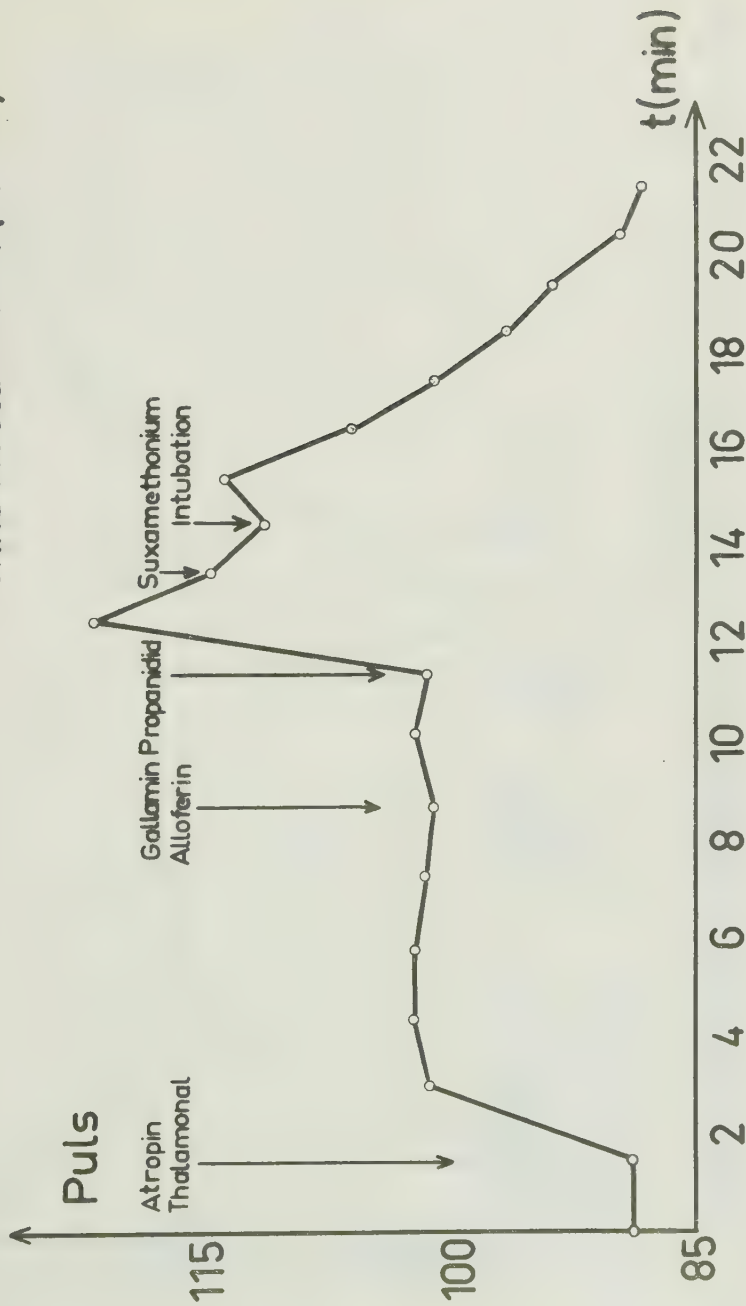
Mit der Injektion von Propanidid steigert sich die Frequenz um 20 Schläge, ein Verhalten, welches unter anderen Doenicke et al bereits 1965 festgestellt haben (18,19). Der Gipfel dieses Anstieges liegt 60 sec nach Beginn der Injektion, um in den nächsten beiden Minuten um 10 auf 111 Schläge/min abzufallen. Die anschließende Intubation bewirkt einen erneuten Anstieg auf 114 Schläge. In den darauffolgenden 6 Minuten liegt der Patient ohne weitere Manipulationen in Anaesthesie und die Pulsfrequenzmittelwerte erreichen mit 88 Schlägen/min wieder ihren Ausgangswert.

Propanidid mit Neclastinum (Abb. 4)

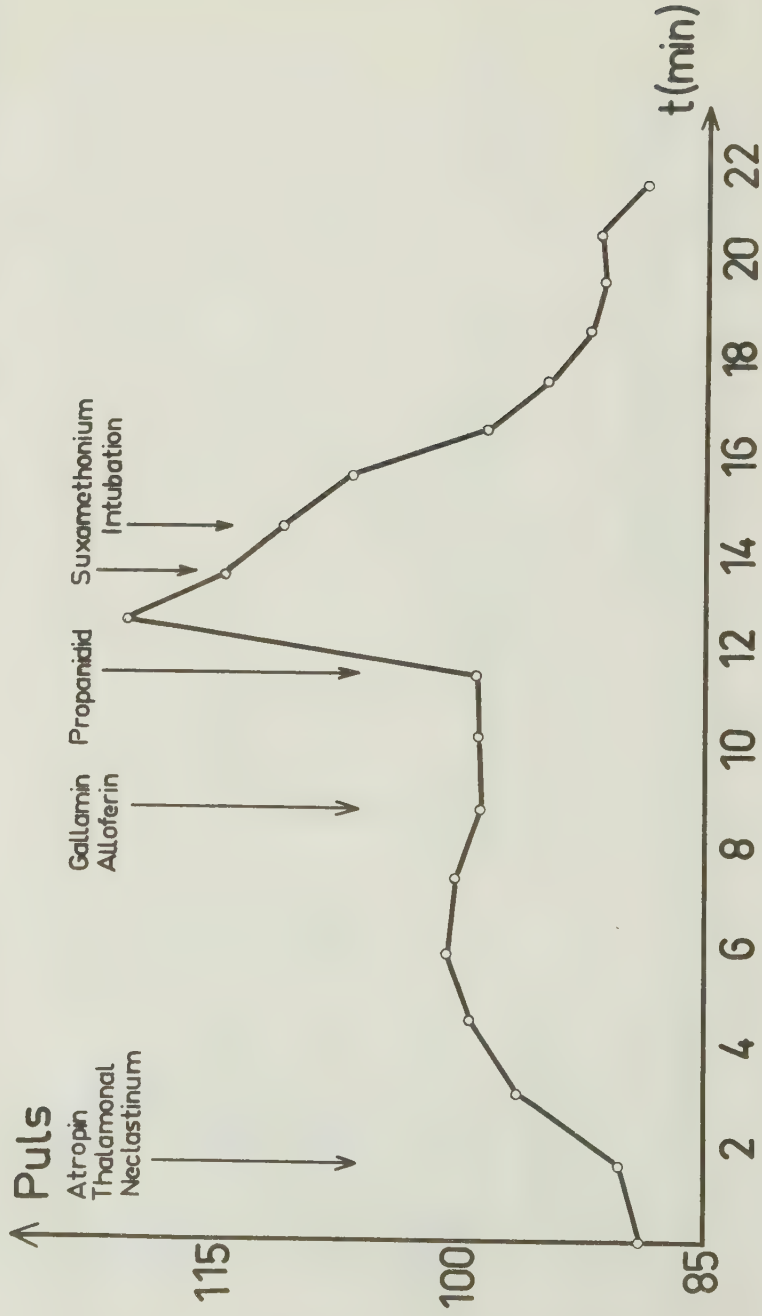
Der Ausgangsmittelwert lag bei 90 Schlägen/min und stieg nach Atropin auf 100 in der Minute an. Nach Propanidid 120 pro Minute. In den folgenden 9 Minuten stellt man einen kontinuierlichen Abfall, bis zu 88 Schlägen/min fest. Ein intubationsgipfel, wie er ohne Neclastinum auftritt ist nicht festzustellen. Dies dürfte auf die zusätzliche Sedierung durch Neclastinum zurückzuführen sein.

Pulsfrequenzmittelwerte nach 5mg/kgG PROPANIDID ohne Neclastinum (n =73)

(Abb. 3)



Pulsfrequenzmittelwerte nach 5mg/kgKG PROPANIDID (Abb. 4) mit Neclastinum (n = 31)



Etomidate Inj.zeit 10 sec (Abb. 5)

Vom Ausgangswert (92 Schläge/min) steigt die Frequenz nach Atropin auf 107 Schläge/min an. Nach Etomidate tritt in den beiden folgenden Minuten ein Abfall um 5 Schläge/min ein. Mit Beginn der Intubation Pulsfrequenzanstieg auf 115 Schläge/min, in den folgenden 6 Minuten Abfall bis auf den Ausgangswert.

Etomidate Inj.zeit 60 sec (Abb. 6)

Die Pulsfrequenzmittelwerte zeigen hier einen nahezu identischen Verlauf zu den Werten der 10 sec-Serie.

Blutdruck:

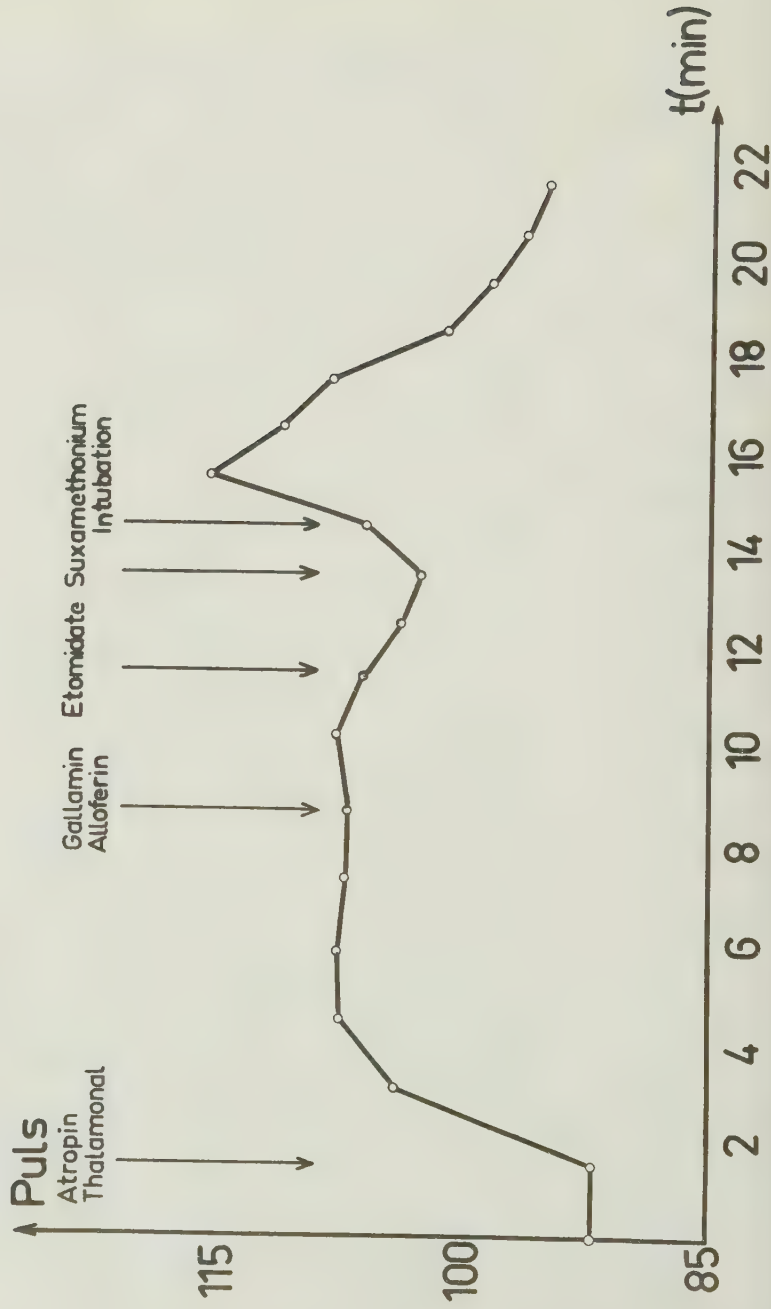
Propanidid ohne Neclastinum (Abb. 7)

Während der ersten 11 min 30 sec, bis zur Injektion von Propanidid schwankt der systolische Blutdruck geringfügig um 133 mm Hg, der diastolische liegt konstant bei 73 mm Hg. Mit Beginn der Propanididinjektion fällt der systolische Blutdruckmittelwert um 32 mm Hg und der Diastolische um 12 auf 60 mm Hg ab.

In den folgenden zwei Minuten steigt sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck geringfügig an. Unter der Intubation kommt es zu einer massiven Blutdrucksteigerung, die zu Ende des Meßintervalles sich jedoch wieder normalisiert hat.

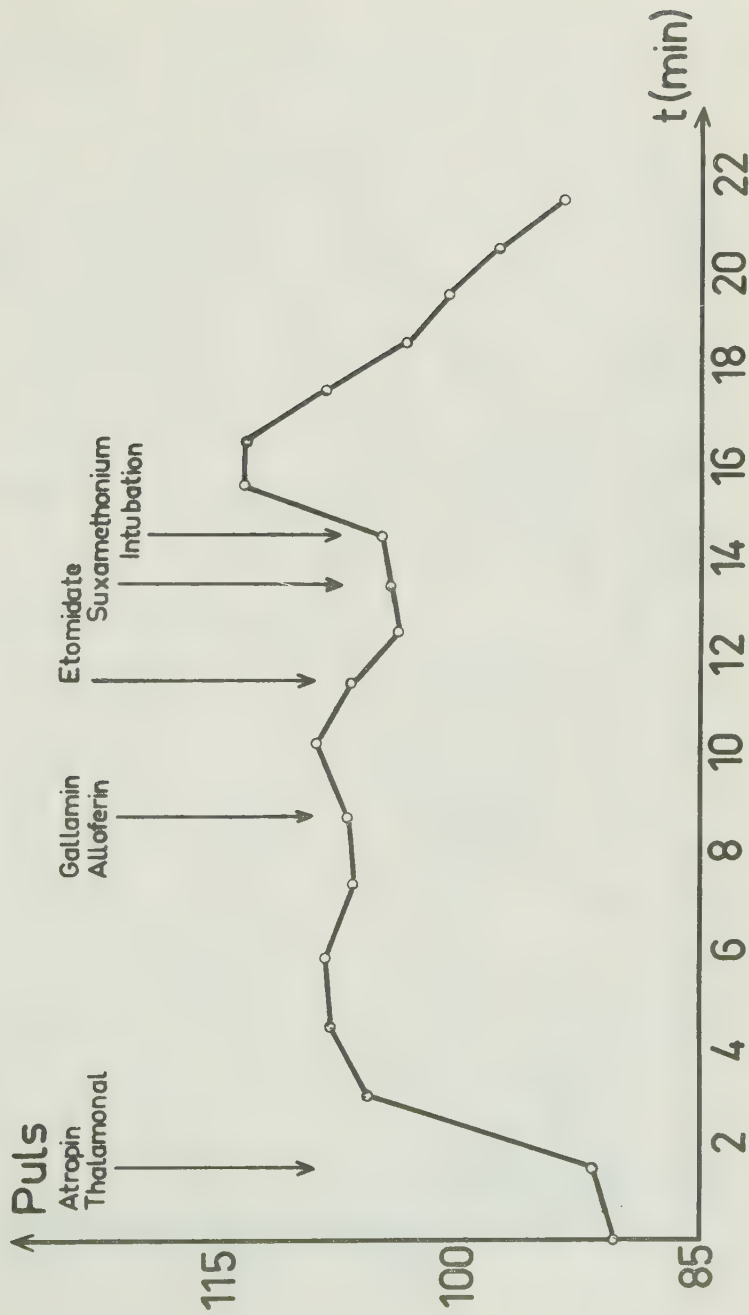
(Zu den Angaben sämtlicher Blutdruck- und Pulsfrequenzwerte muß erwähnt werden, daß diese Zahlen als arithmetische Mittel der Einzelwerte zu verstehen sind.)

Pulsfrequenzmittelwerte nach 0,19 mg/kgG ETOMIDATE (Abb. 5) Inj.zeit 10 sec (n = 43)



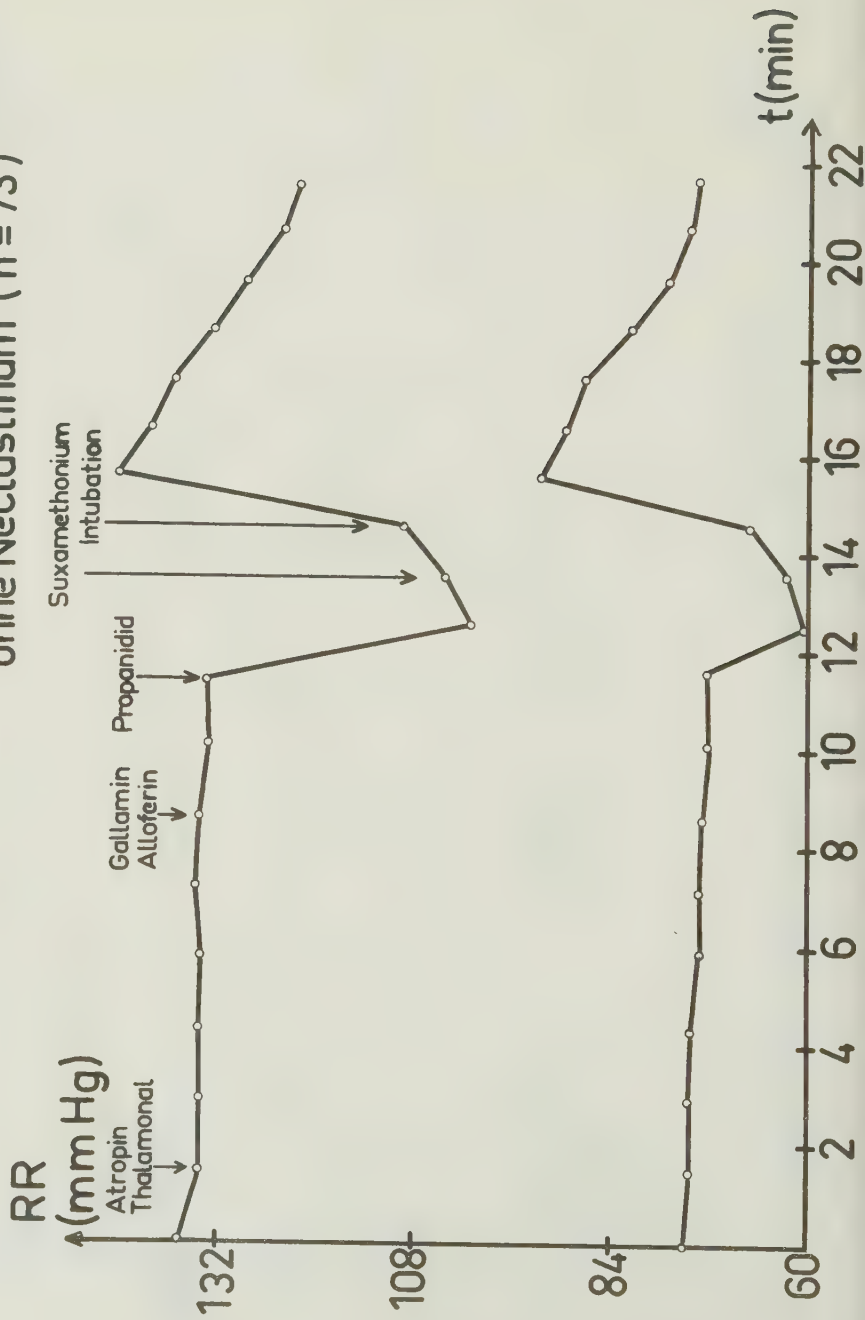
Pulsfrequenzmittelwerte nach 0,19 mg/kgKG ETOMIDATE Inj.zeit 60 sec (n = 37)

(Abb. 6)



Blutdruckmittelwerte nach 5mg/kgKG PROPANIDID ohne Neclastinum (n = 73)

(Abb. 7)



Propanidid mit Neclastinum (Abb. 8)

Der Verlauf des systolischen und diastolischen Blutdruckes ist ähnlich dem ohne vorheriger Gabe von Neclastinum. Die Ausgangswerte (132 und 76 mm Hg) verändern sich bis zu Injektion von Propanidid nicht wesentlich. Noch unter der Injektion sinkt der systolische Wert auf 98 mm Hg, der diastolische auf 58 mm Hg. Der Anstieg unter der Intubation erreicht die Höhe des Ausgangswertes (133 mm Hg). Sechs Minuten nach erfolgter Intubation liegt der systolische Wert 10 mm Hg unter dem Ausgangswert. Da der Patient bereits eine Minute nach Propanidid ein Sauerstoff, Lachgas und Halothanegemisch einatmet, sinkt sowohl der systolische als auch der diastolische Wert noch weiter. (Abb. 7 und 8)

Etomidate Inj.zeit 10 sec (Abb. 9)

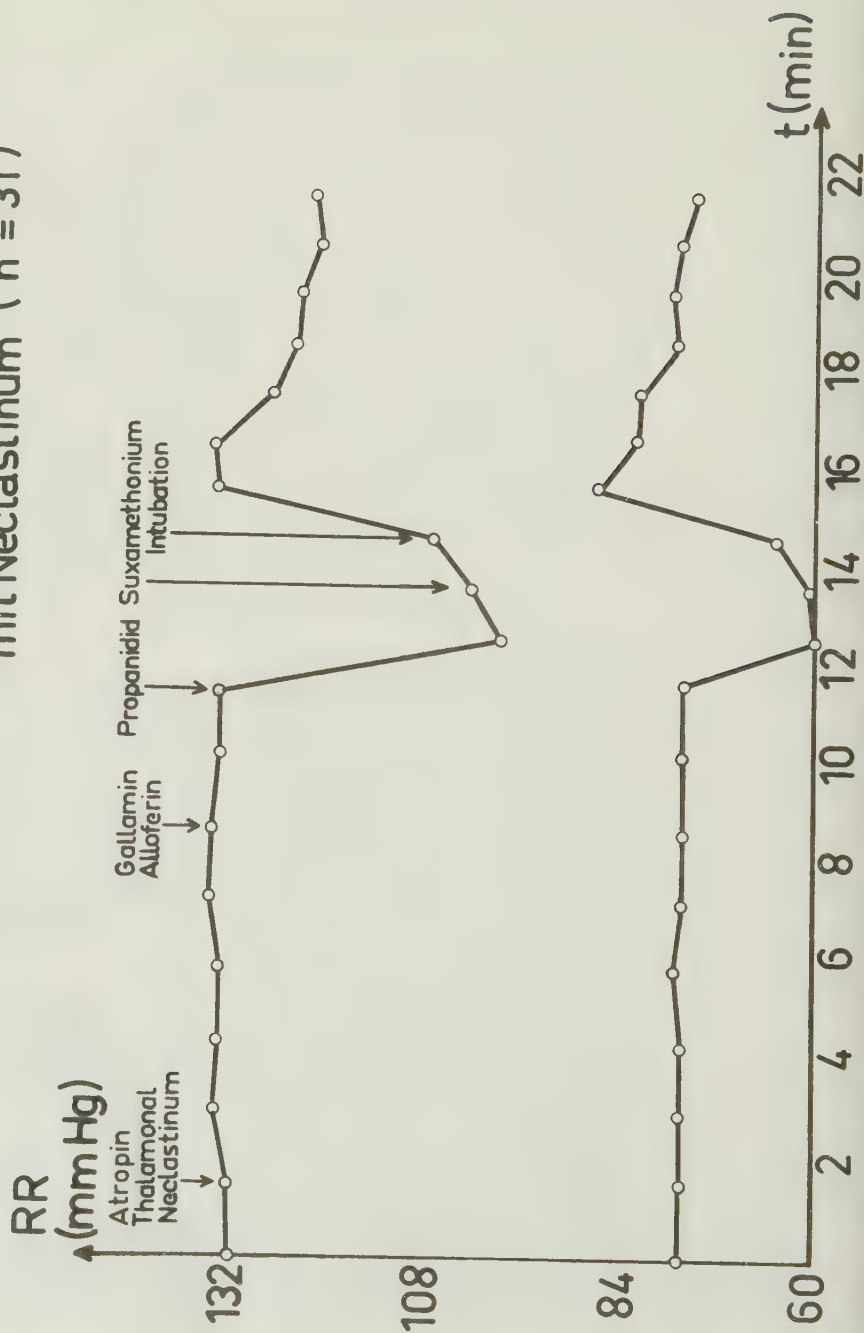
Der Ausgangswert (128 mm Hg) bleibt auch nach erfolgter Prämedikation gleich. Eine Minute nach Etomidate weiterhin konstanter systolischer Blutdruck, in der zweiten Minute Absinken auf 125 mm Hg. Nach Suxamethonium fällt der systolische Wert bis 122 mm Hg ab, durch die anschließende Intubation Anstieg auf 150 mm Hg. In den folgenden sechs Minuten sinkt der systolische Wert wiederum auf 123 mm Hg ab.

Der diastolische Wert schwankt bis zur Intubation um 75 mm Hg und steigt unter der Intubation auf 93 mm Hg an. Anschließend fällt er geringfügig unter den Ausgangswert ab.

Weder systolisch noch diastolisch ist ein wesentlicher Blutdruckabfall feststellbar, jedoch registriert man einen deutlichen Anstieg unter der Intubation.

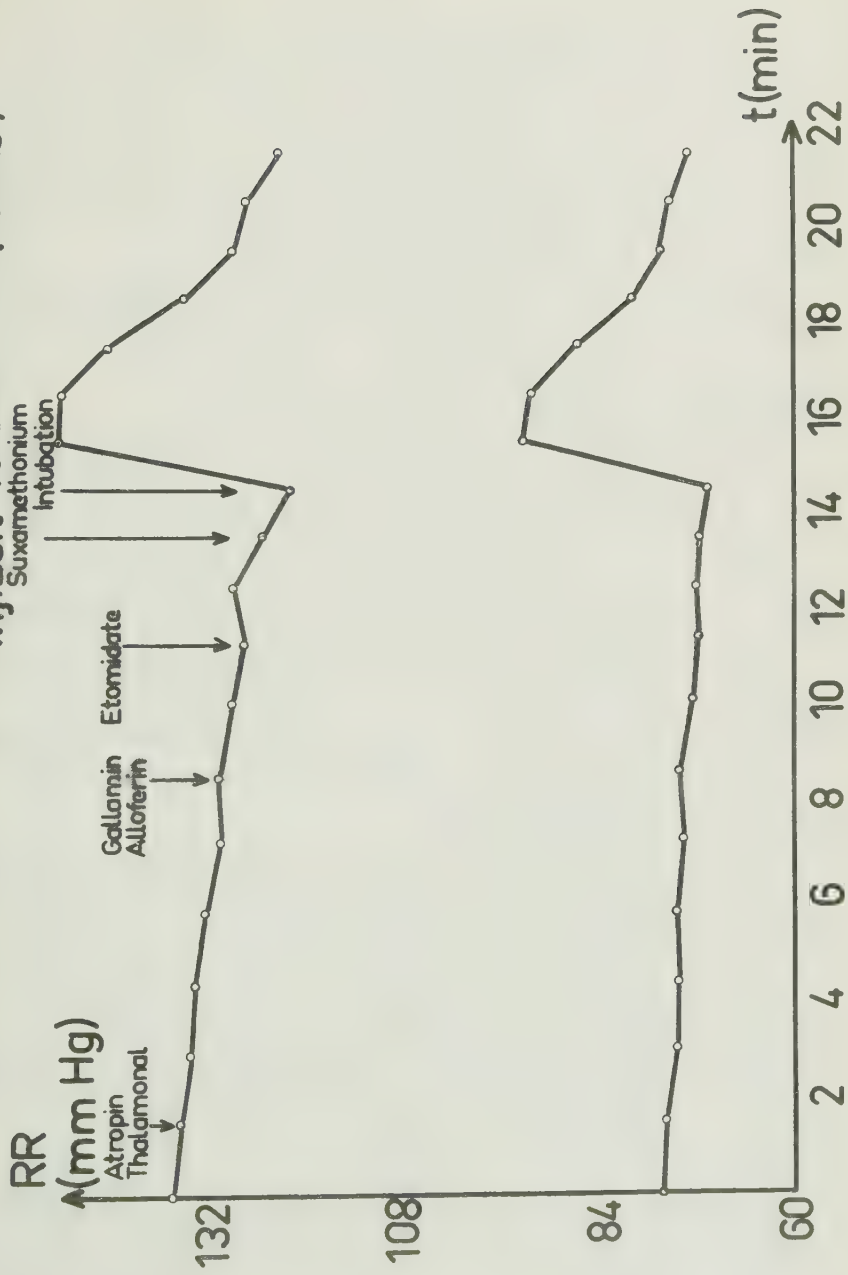
Blutdruckmittelwerte nach 5 mg/kg PROPANIDID mit Neclastinum (n = 31)

(Abb. 8)



Blutdruckmittelwerte nach 0,19 mg/kgKG ETOMIDATE (Abb. 9)

Inj.zeit 10 sec (n = 43)



Etomidate Inj.zeit 60 sec (Abb. 10)

Der Blutdruck ist vor und nach der Injektion von Etomidate weitgehend konstant geblieben. Anstieg des systolischen und diastolischen Wertes um 20 mm Hg unter der Intubation, im Laufe der folgenden sechs Minuten gehen sie auf den Ausgangswert zurück.

Die beiden Meßreihen, mit den unterschiedlichen Injektionsgeschwindigkeiten, unterscheiden sich bezüglich des Blutdruckverhaltens nicht.

Nebenwirkungen: Propanidid ohne Neclastinum (Abb. 11)

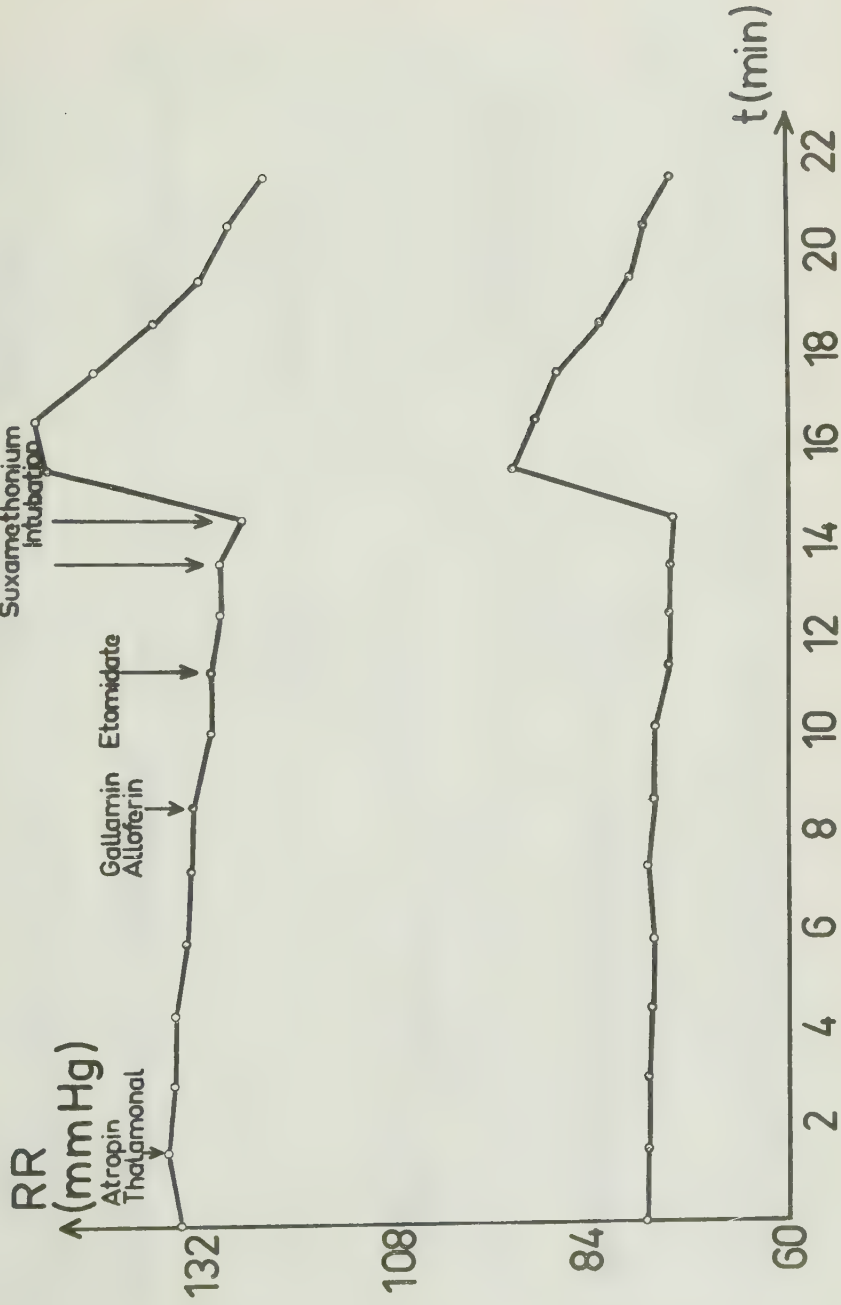
Aus den Abbildungen 11, 12, 13, 14 sind die prä- und postnarkotischen Aussagen, ferner die Beobachtungen während der Einleitung erkennbar.

Bei Propanidid ohne Neclastinum empfanden 78,09 % der Patienten das Einschlafen als angenehm, 11 % konnten wegen fehlender Erinnerung keine Angaben zum Einschlafen machen und ca. 10 % empfanden es unangenehm.

Schmerzen in der Injektionsvene empfanden vier Patienten (5,48 %), ein Patient bekam eine postnarkotische Thrombophlebitis (1,37 %).

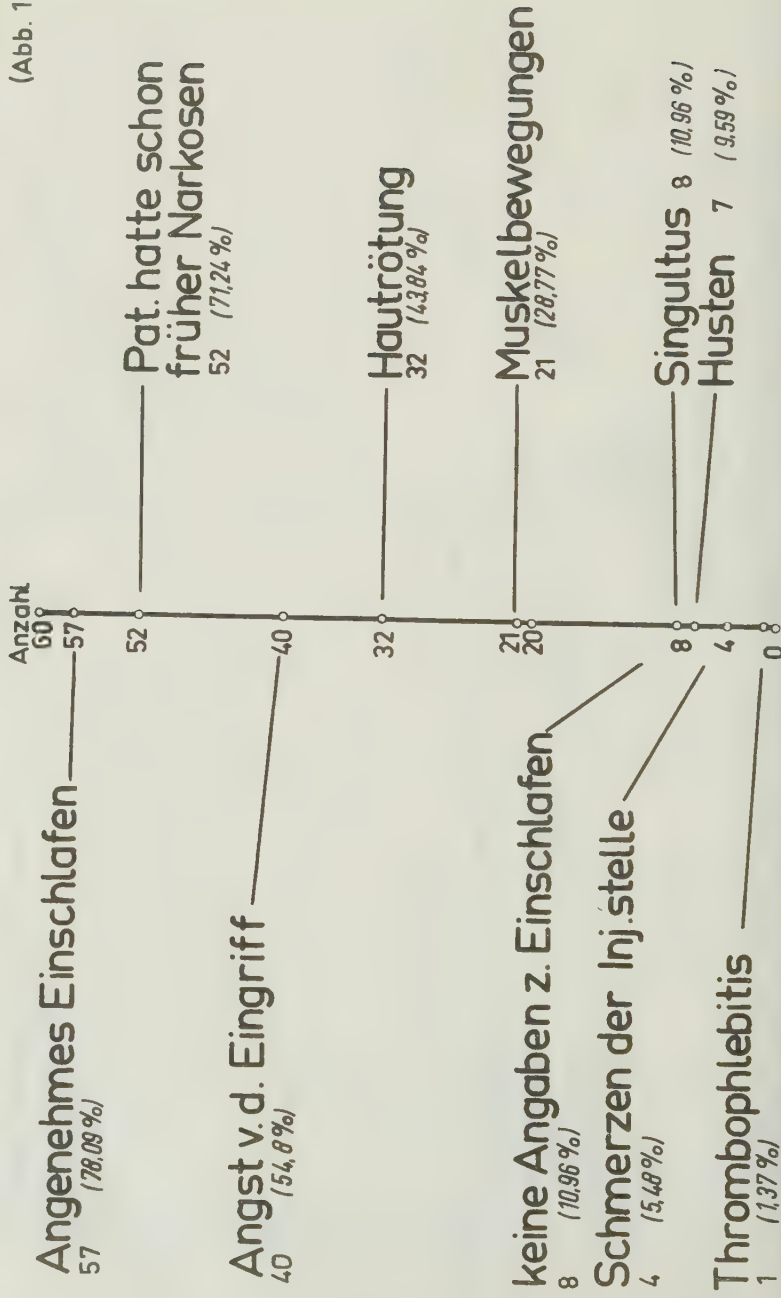
Bei 32 Patienten (43,84 %) traten zum Teil generalisierte Hauterytheme oder umschrieben im Bereich von Brust, Hals und Extremitäten auf. Muskelbewegungen, ein Zeichen zu flacher Narkose, meist Strampeln mit den Beinen und Heben der Arme, aber auch Kopfzittern wurden bei 28,77 % bemerkt. Singultus trat bei 10,96 % und Husten bei 9,59 % der Patienten auf.

Blutdruckmittelwerte nach 0,19 mg/kgKG ETOMIDATE Inj.zeit 60 sec (n = 37)



Beobachtungen + postnarkotische Aussagen : PROPANIDID ohne
Necclastinum (n=73)

(Abb. 11)



Propanidid mit Neclastinum (Abb. 12)

Es fällt auf, daß bei vorheriger Gabe von Neclastinum immer noch 35,42 % der Patienten ein umschriebenes oder generalisiertes Hauterythem hatten und 41,86 % auf die Anaestesia mit Muskelbewegungen reagierten. Nach unseren Beobachtungen bestehen keine auffälligen Unterschiede zwischen Anaesthesien mit beziehungsweise ohne Neclastinum.

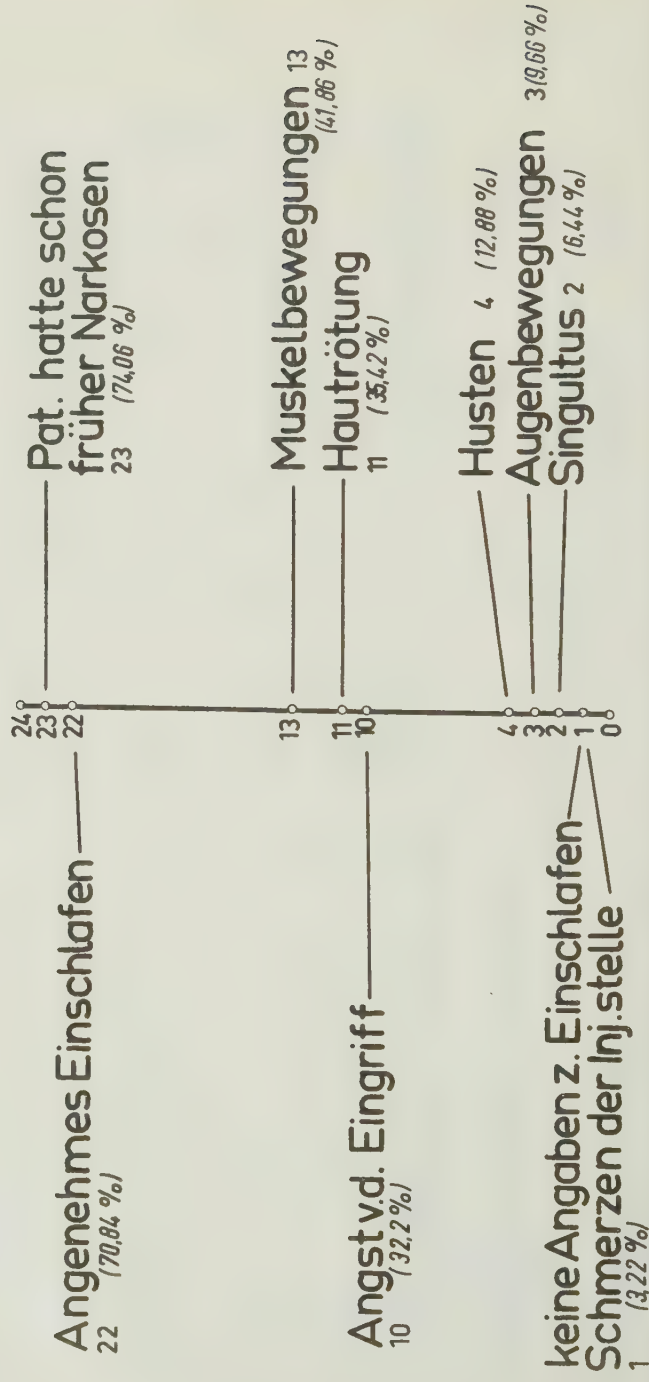
Mit Neclastinum geben zwar ca. 24 % weniger Patienten Angst an, unter Umständen ein Zeichen einer zusätzlichen Sedierung durch Neclastinum, jedoch scheint das Einschlafen unruhiger zu verlaufen, denn rund 16 % mehr Patienten gaben mit Neclastinum unangenehmes Einschlafen an und 13 % mehr Patienten zeigten auffällige Muskelbewegungen.

Etomidate Inj.zeit 10 sec (Abb. 13)

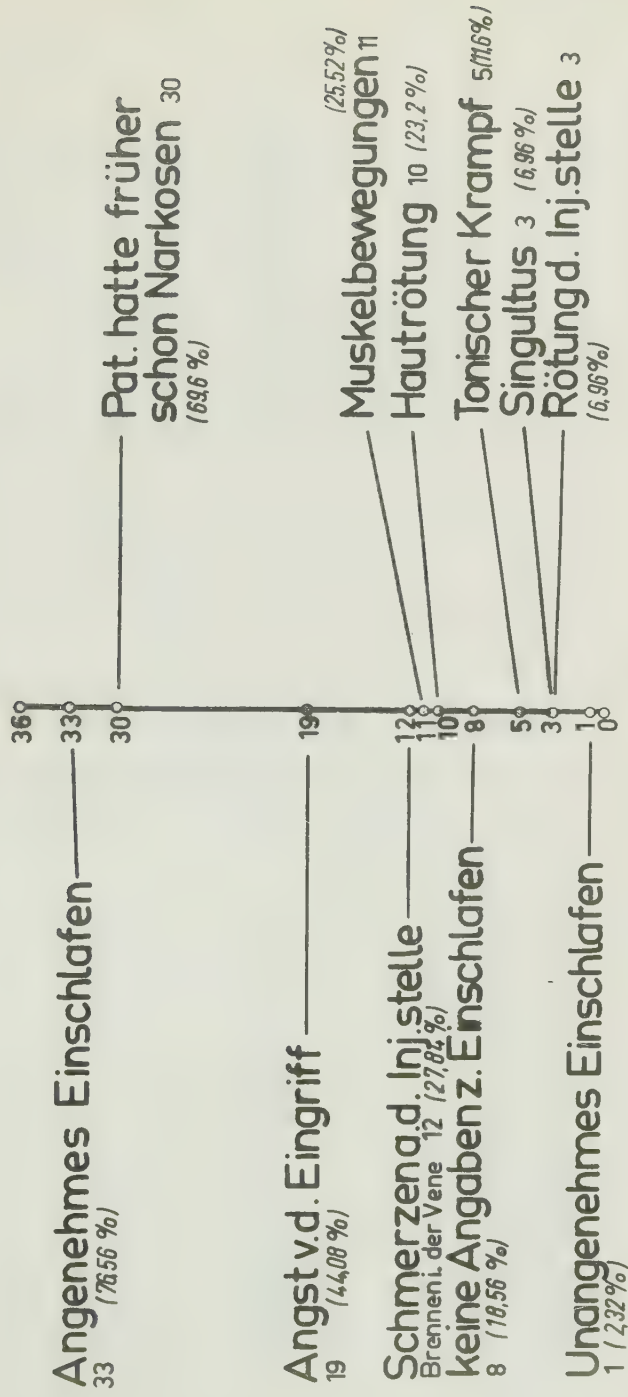
76,56 % der Patienten empfanden das Einschlafen als angenehm, 18,56 % konnten keine Angaben zum Einschlafen machen und 2,32 % empfanden es als unangenehm. Über Brennen in der Injektionsvene, beziehungsweise Schmerzen der Injektionsstelle klagten 27,84 %.

Als Zeichen zu flacher Narkosen traten bei 25,52 % Muskelbewegungen verschiedener Art auf, 11,60 % der Patienten hatten tonische Muskelbewegungen und 6,96 % hatten Singultus. Eine Rötung der Injektionsstelle, als Zeichen einer lokalen Gewebsreizung, trat in 6,96 % der Fälle auf.

Beobachtungen und postnarkotische Aussagen : PROPANIDID mit Neclastinum (n=31) (Abb. 12)



Beobachtungen und postnarkotische Aussagen : ETOMIDATE (Injektion) = 10 sec, n = 43) (Abb. 13)



Hautrötungen generalisierter oder umschriebener Art zeigten sich bei 25,52 % der Patienten, jedoch muß hier betont werden, daß diese niemals unmittelbar nach Injektion von Etomidate auftraten sondern immer erst nach Gabe von Suxamethonium.

Etomidate Inj.zeit 60 sec (Abb. 14)

Angenehm empfanden 81 % der Patienten das Einschlafen, unangenehm 8,1 % und 10,8 % konnten, wegen fehlender Erinnerung keine Angaben machen.

Während der Einleitung fielen bei 37,8 % Muskelbewegungen (Abwehrbewegungen), bei 5,4 % tonische Muskelbewegungen und Singultus auf.

Hautrötungserscheinungen verschiedener Art traten bei 13,5 % auf, aber auch hier erst nach der Injektion von Suxamethonium.

Eine lokale Gewebsreizung fand bei 2,7 % der Patienten ihren Ausdruck in einer Rötung der Injektionsstelle.

Beobachtungen und postnarkotische Aussagen : ETOMIDATE (Inj.zeit = 60 sec , n = 37)

(Abb. 14.)



Statistische

Auswertung:

Die folgenden Ausführungen sollen Aufschluss darüber geben, ob die Kreislaufuntersuchungen mit Propanidid Etomidate vergleichbar sind und ob sich die einzelnen Serien signifikant unterscheiden. Bedeutsam für den Vergleich von vielen einzelnen Meßwerten ist die Tatsache, daß sowohl Pulsfrequenz als auch systolischer und diastolischer Blutdruck immer von derselben Person gemessen worden sind. Hierdurch ist gewährleistet, daß Meßfehler, wie sie bei derartig zahlreichen Einzelmessungen unvermeidbar auftreten, ziemlich konstant bleiben, da angenommen werden kann, daß die Messungen einer bestimmten Person zwar mit einer bestimmten Fehlerquote behaftet sind, diese Quote jedoch ziemlich gleichmäßig erhalten bleibt.

Werden die Messungen von einem Kollektiv gemacht, so wird sich eine gewisse Streuung der einzelnen Stichproben ergeben, die sich bei der Blutdruckmessung ganz natürlich aus dem unterschiedlichen Hörvermögen der einzelnen Prüfer ableitet.

Pulsfrequenz:

Die folgenden Darstellungen geben Aufschluß über die mathematische Auswertung, der in der Klinik erhaltenen Ergebnisse; das geforderte Sicherheitsniveau soll in in allen Fällen 95 % betragen.

Propanidid mit /ohne Neclastinum (Abb. 15 und 16)

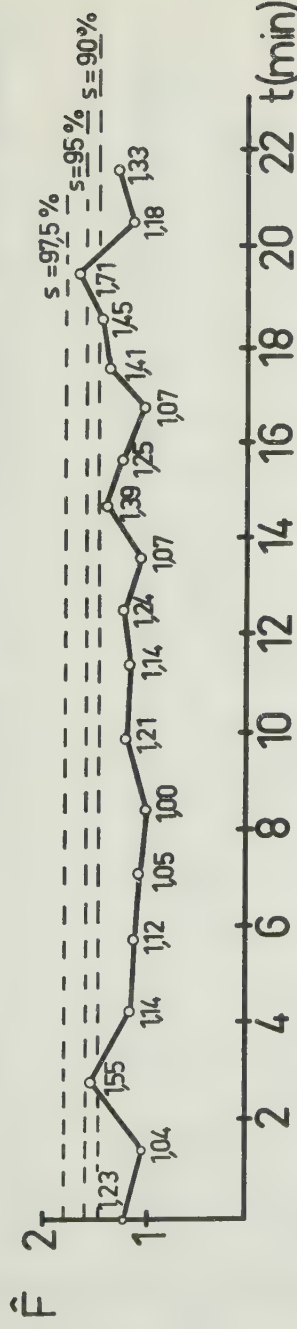
Hier ist das Verhältnis der beiden Varianzen (Abb. 15) s_1^2 und s_2^2 , also der $\hat{F}$ -Wert der beiden Mittelwerte aufgetragen. Die gestrichelten Linien geben die Sicherheitsgrenzen auf dem 90,95 und 97,5 % - Niveau an.

Es ergibt sich eine Vergleichbarkeit der Mittelwerte der Pulsfrequenz auf dem 95 % - Niveau.

$\hat{F}$ -Test s_1^2/s_2^2 (Nullhypothese)

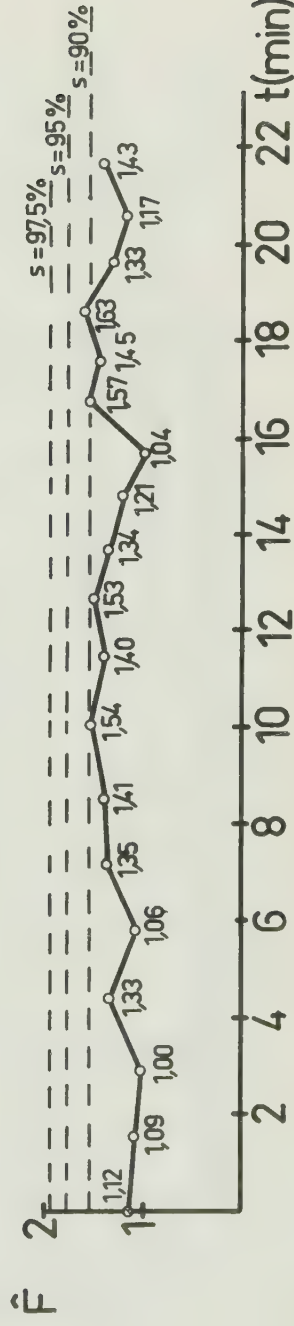
(Abb. 15)

Pulsfrequenz : Propanid + Necl./Propanid o. Neclastinum



$\hat{F}$ -Test s_1^2/s_2^2 (Nullhypothese)

Pulsfrequenz : Etomidate Inj.zeit 10 sec / 60 sec (Abb. 15a)



VARIANZANALYSE : Pulsfrequenzmittelwerte

(Abb. 16)

—— Etomidate Inj.zeit 10"/60"

----- Propanidid mit/ohne Neclastinum

100↑ F'

82

64

46

28

10

5

Atropin
Thalamonal

Gallamin
Alloferin

Narkotikum
Suxamethonium
Intubation

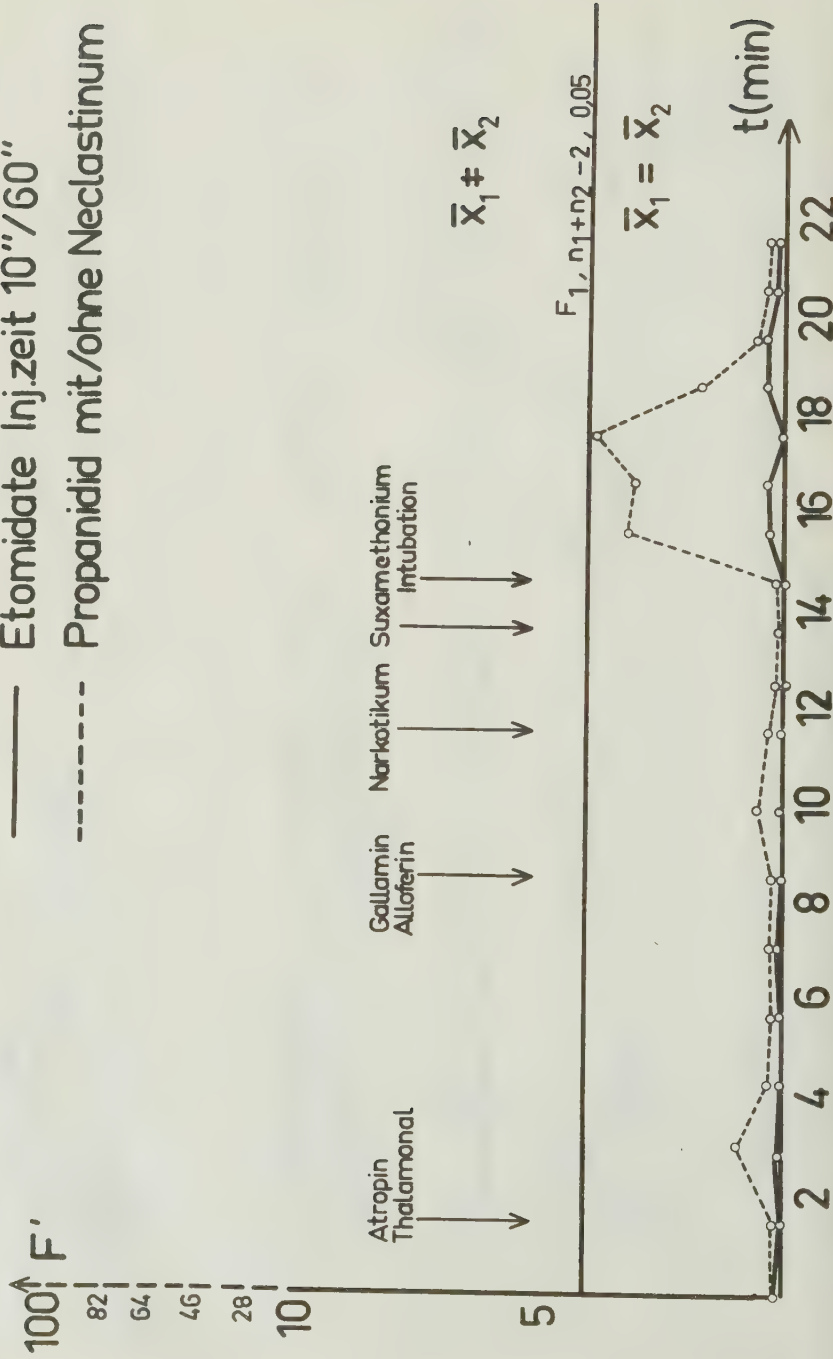
$\bar{X}_1 \neq \bar{X}_2$

$F_{1, n_1+n_2-2, 0,05}$

$\bar{X}_1 = \bar{X}_2$

t(min)

2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22



In Abbildung 16 sind die F' -Werte, also die eigentliche Variananalyse für Propanidid mit und ohne Neclastinum und Etomidate bei veränderter Injektionsgeschwindigkeit aufgetragen. Die geforderte Sicherheit beträgt 95 %, bei $FG_1 = 1$, und $FG_2 = n_1 + n_2 - 2$.

Sämtliche F' -Werte, die unterhalb der, nach Tabelle S. 148/149 Lothar Sachs, Statistische Auswertungsmethoden, ermittelten Geraden liegen, beweisen eine Gleichheit der verglichenen Mittelwerte.

Überschreiten die F' -Werte diese Gerade $F_{1, n_1+n_2-2; 0,05}$ so gelten die geprüften Mittelwerte als signifikant verschieden.

Aus Abbildung 16 ist ersichtlich, daß die Pulsfrequenzmittelwerte von Propanidid mit Neclastinum sich nicht von denen ohne Neclastinum unterscheiden, beide Serien also in Bezug auf Herzfrequenz gleich sind.

Etomidate Inj.zeit 10 sec / 60 sec. (Abb. 15a und 16)

Aus Abbildung 15a ergibt sich eine Vergleichbarkeit der Pulsfrequenzmittelwerte bei veränderter Injektionsgeschwindigkeit von Etomidate auf dem geforderten Sicherheitsniveau. Nach Abbildung 16 besteht kein Unterschied der Pulsfrequenzmittelwerte wenn Etomidate schnell oder langsam injiziert wird.

Etomidate Inj.zeit 10 sec / Propanidid o. Neclastinum

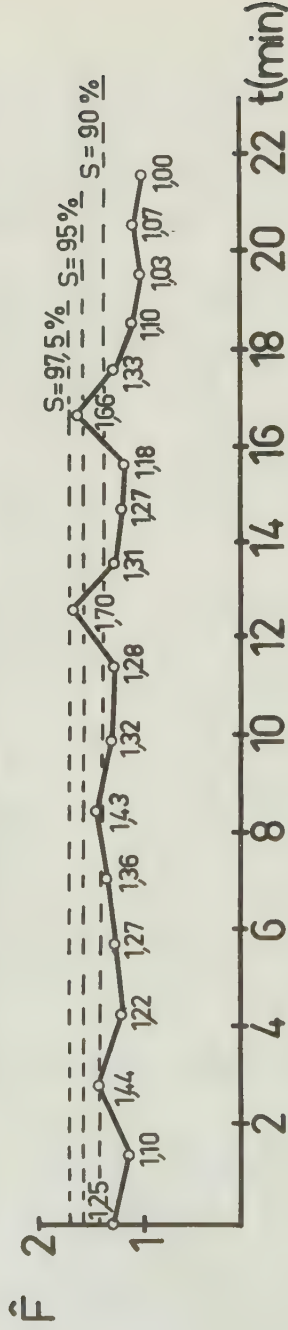
(Abb. 17 und 18)

Die Nullhypothese ist ausser bei zwei Werten auf dem 95 %-Niveau erfüllt; nach der Alternativhypothese H_1 (Formel 4, S. 10) besteht für den $\hat{F}$ -Wert 1,70 (Abb. 17) ein signifikanter Mittelwertsunterschied auf dem 95 %-Niveau, da sich nach Formel 4 ungefähr ein

$\hat{F}$ -Test s_1^2/s_2^2 (Nullhypothese)

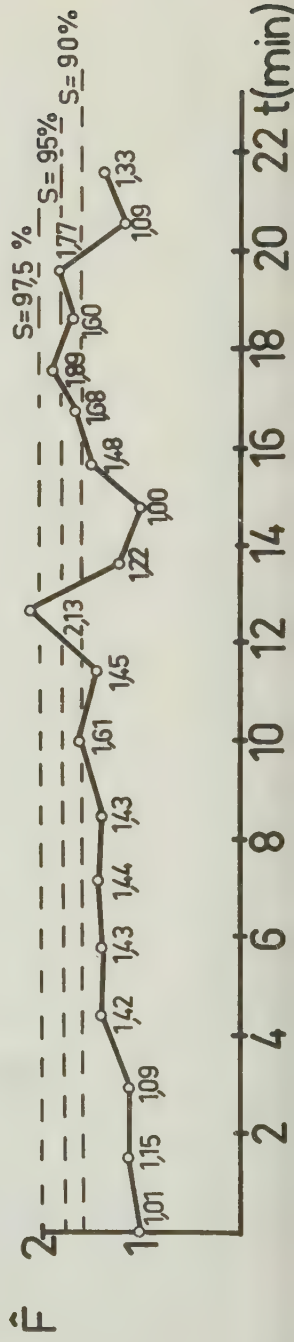
(Abb. 17)

Pulsfrequenz : Etomidate Inj.zeit 10''/Propanidid o. Necl.

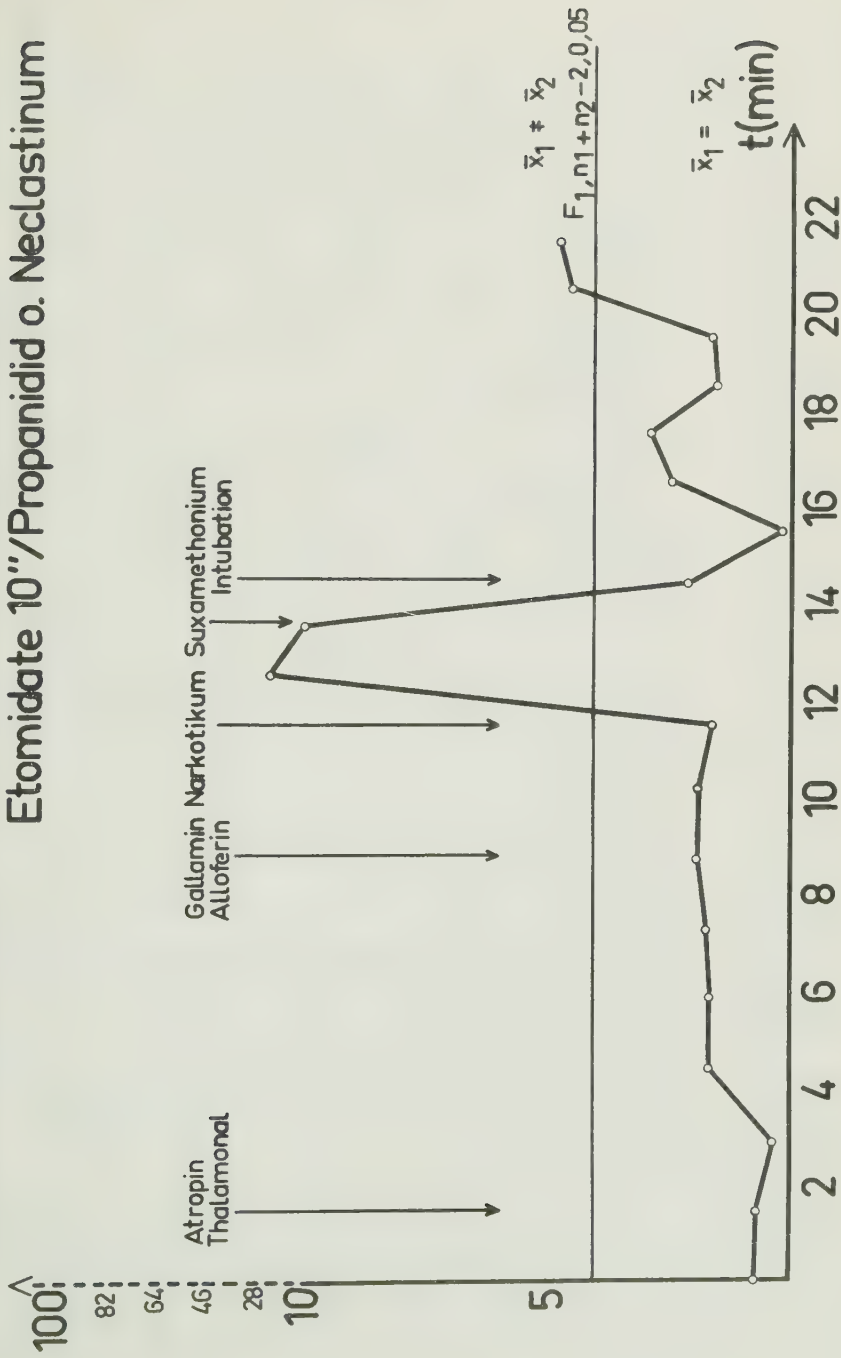


$\hat{F}$ -Test s_1^2/s_2^2 (Nullhypothese)

Pulsfrequenz : Etomidate Inj.zeit 10''/Propanidid + Necl. (Abb. 17a)



Etomidate 10''/Propanidid o. Neclastinum



Wert von 4 errechnet. Für den $\hat{F}$ - Wert 1,66 kann nach H 1 die Nullhypothese nicht abgelehnt werden.

Aus Abbildung 18 ist ein signifikanter Mittelwertsunterschied für die zwei Messungen nach Gabe des Narkotikums, ferner in der 9. und 10. Minute nach Injektion des Narkotikums ersichtlich.

Etomidate Inj.zeit 10 sec / Propanidid mit Neclastinum
(Abb. 17a und 19)

Ausser für $\hat{F} = 2,13$ ist die Nullhypothese H_0 für alle $\hat{F}$ - Werte zutreffend; nach H 1 errechnet sich hierfür ein Wert von 7,0. Ein Mittelwertsunterschied auf dem geforderten Niveau ist signifikant gesichert.

Abbildung 19 zeigt, daß sich die Pulsfrequenzwerte der beiden Serien in der 1., 2., 5., 6. und 7. Minute nach Gabe des Narkotikums signifikant unterscheiden.

Etomidate Inj.zeit 60 sec / Propanidid ohne Neclastinum
(Abb. 20 und 21)

Die Nullhypothese auf dem 95 % - Niveau ist gesichert. Die Pulsfrequenzmittelwerte der beiden Serien sind in der 1., 2., 5. und 9. Minute nach Gabe des Narkotikums, bei gleichen Varianzen, signifikant verschieden.

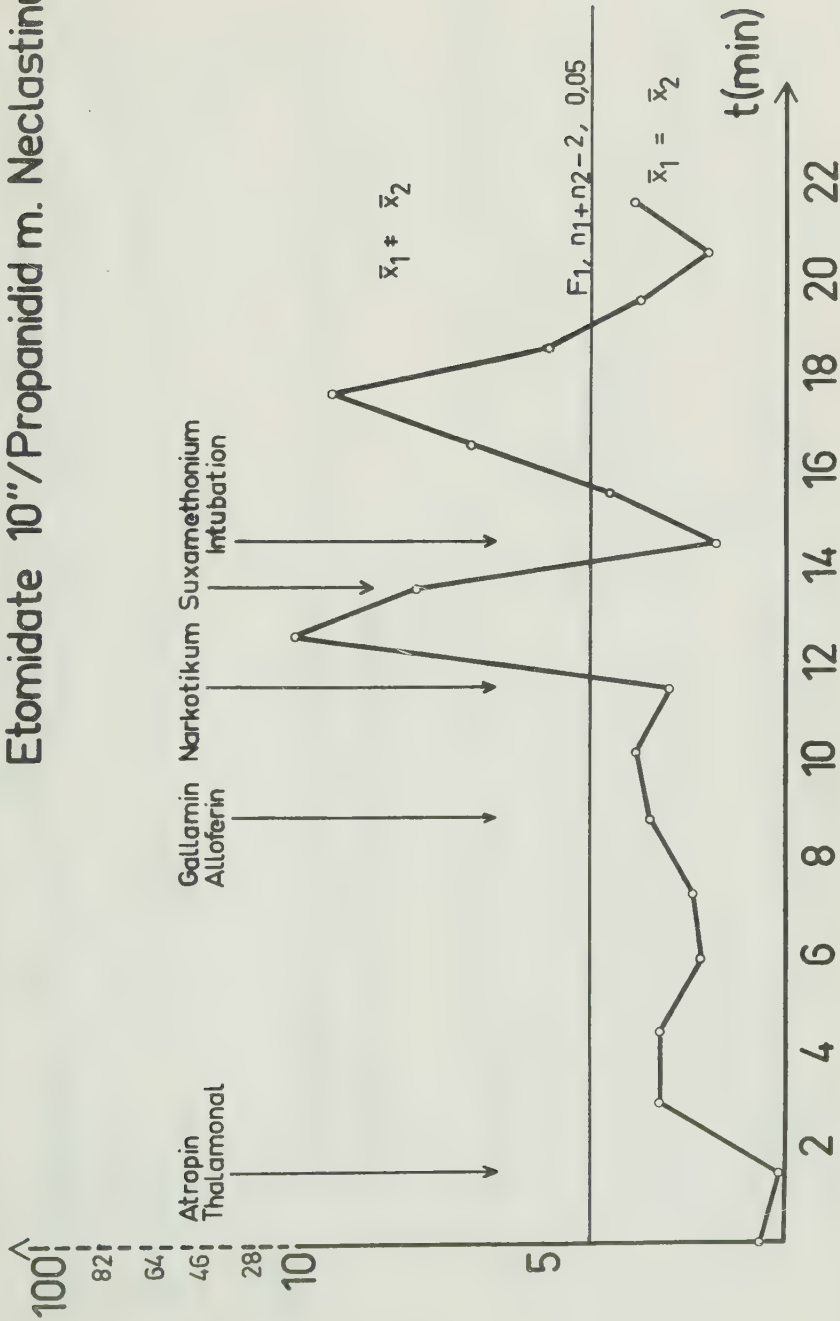
Etomidate Inj.zeit 60 sec / Propanidid mit Neclastinum
(Abb. 20 a und 22)

Auch hier ist die Nullhypothese zutreffend, ein Mittelwertsunterschied besteht in der 1., 2., 5., 6., 7. und 8. Minute nach Propanidid beziehungsweise Etomidate .

VARIANZANALYSE : Pulsfrequenzmittelwerte

(Abb. 19)

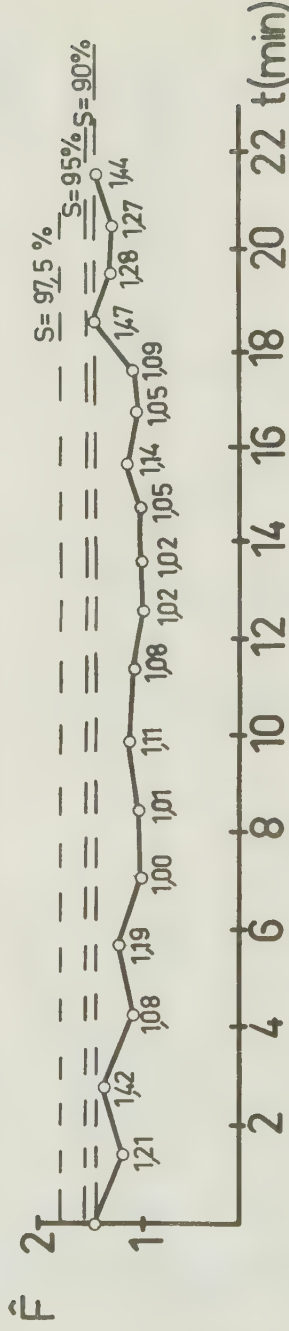
Etomidate 10"/Propanid m. Neclastinum



$\hat{F}$ -Test s_1^2 / s_2^2 (Nullhypothese)

(Abb. 20)

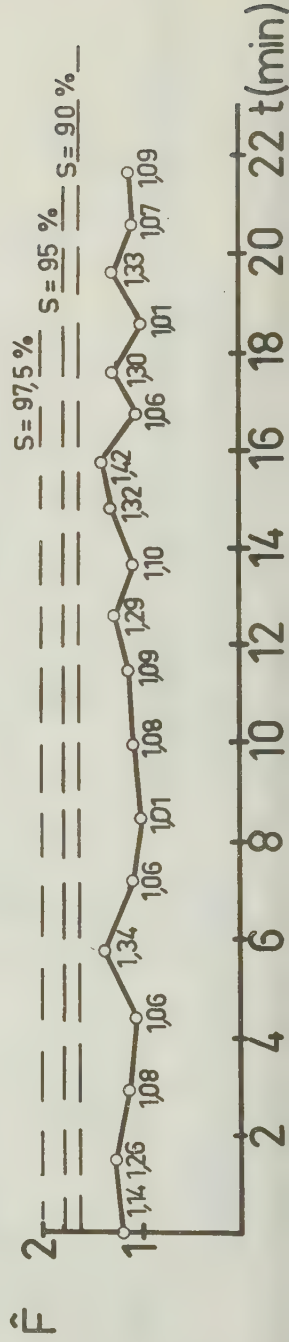
Pulsfrequenz: Etomidate Injektion 60'' Propanidol. Necl.



$\hat{F}$ -Test s_1^2 / s_2^2 (Nullhypothese)

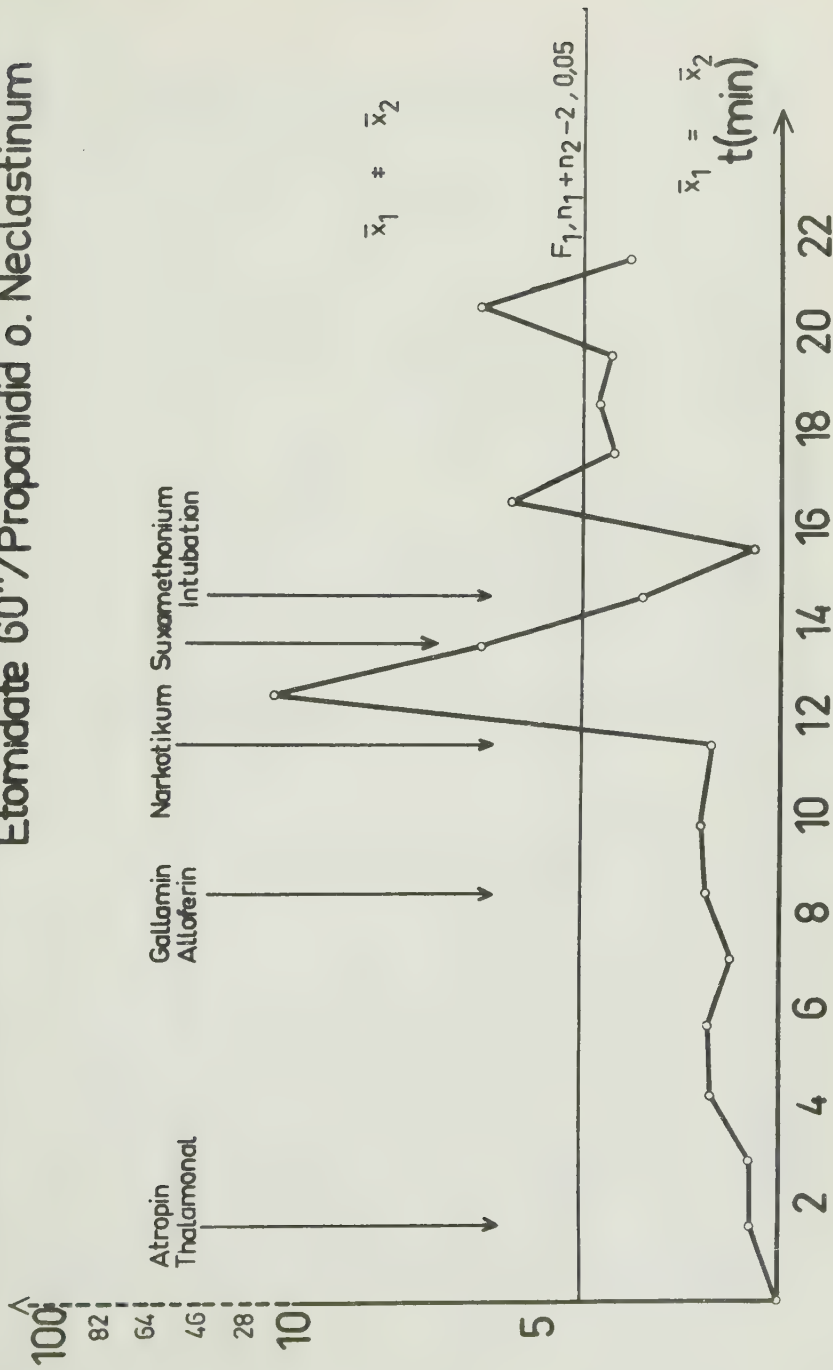
(Abb. 20 a)

Pulsfrequenz: Etomidate Injektion 60'' Propanidol + Necl.



VARIANZANALYSE : Pulsfrequenzmittelwerte Etomidate 60"/Propanidid o. Neclastinum

(Abb. 21)

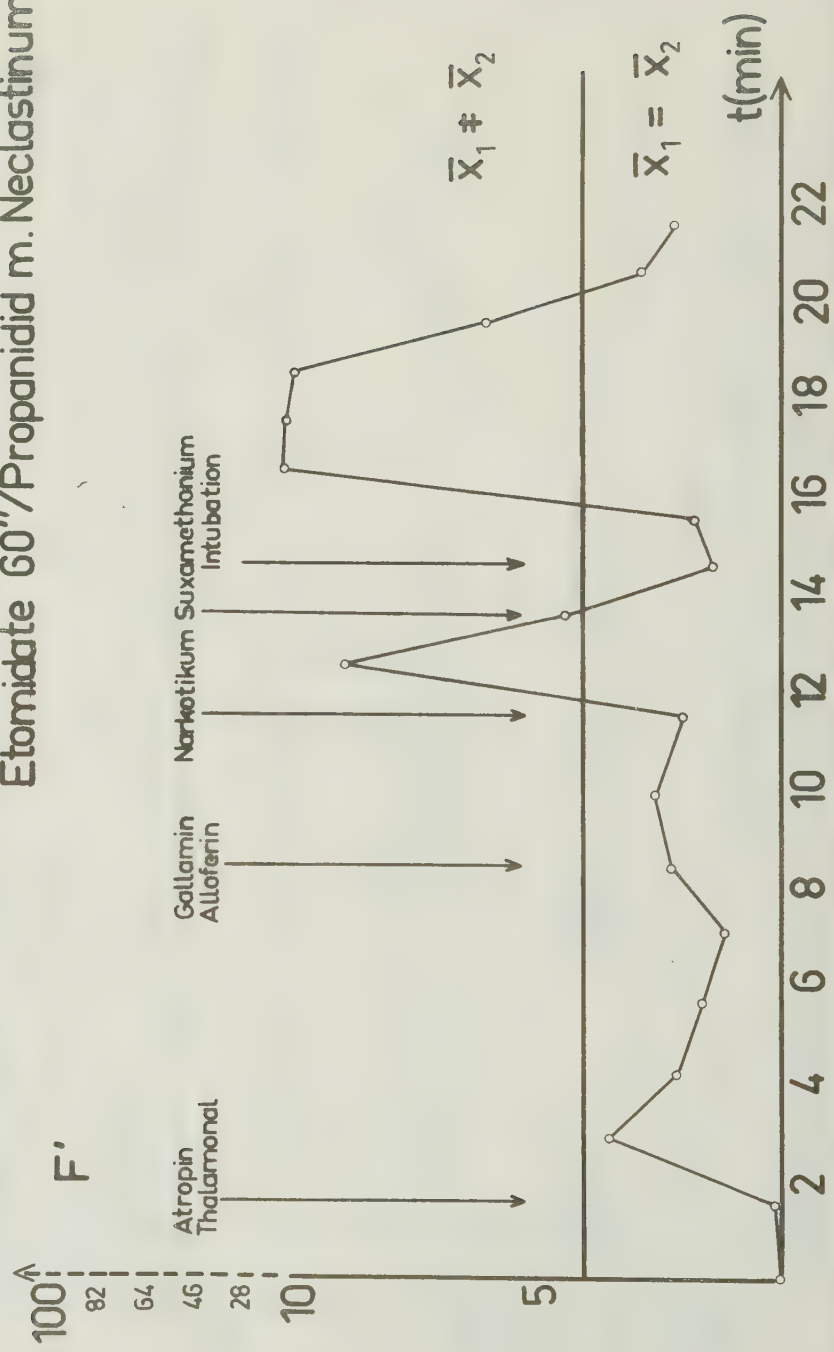


VARIANZANALYSE

Pulsfrequenzmittelwerte

(Abb. 22)

Etomidate 60"/Propanidid m. Neclastinum



Blutdruck: Propanidid mit Neclast./ Propanidid ohne Neclastinum

(Abb. 23 und 24)

Die Nullhypothese auf dem geforderten Niveau ist gesichert; für $\hat{F} = 1,66$ bzw. $1,70$ wurde die Alternativhypothese H_1 angewendet.

Die Gabe von Neclastinum in der Prämedikation läßt keinen Unterschied zu der Serie ohne Neclastinum, in Bezug auf das Verhalten des Blutdruckes, erkennen.

Etomidate Inj.zeit 10 sec / Inj.zeit 60 sec

(Abb. 23 a und 24)

Die Nullhypothese ist für alle Werte zutreffend; für $\hat{F} = 2,05$ bzw. $1,97$ wurde dies mit H_1 bewiesen.

Die Veränderung der Injektionsgeschwindigkeit ergibt keinen Unterschied im Blutdruckverhalten; die beiden Serien verhalten sich gleich.

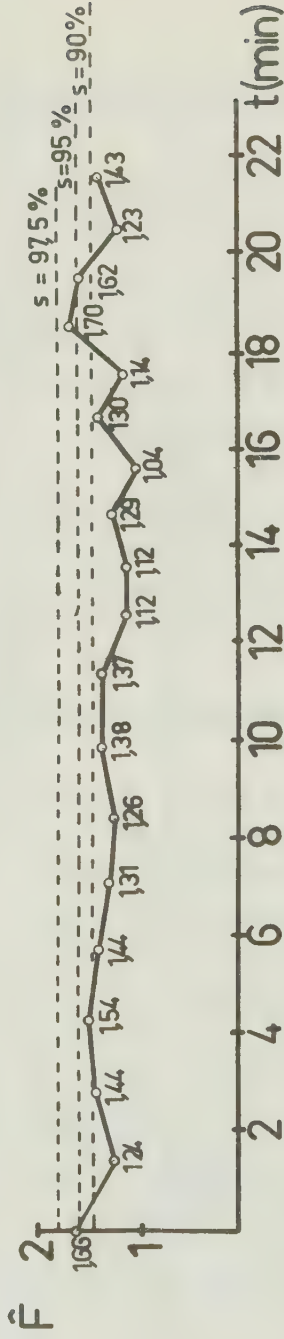
Etomidate Inj.zeit 10 sec/ Propanidid o. Neclastinum

(Abb. 25 und 26)

Sämtliche Mittelwerte bis zur Gabe des Narkoticums sind auf dem 95 % - Niveau vergleichbar, für die Werte, die nach dem $\hat{F}$ - Test über dem geforderten Niveau liegen, wurde mittels der Alternativhypothese H_1 bewiesen, daß die Nullhypothese hier zutreffend ist. In der 1., 2. und 3. Minute nach Injektion des Narkoticums ergibt sich ein Mittelwertsunterschied auf dem 95 % - Niveau, da die Nullhypothese nicht erfüllt ist. Nach Formel 4 (S. 10) ergeben sich folgende Werte : 7; 6 und 3,1. Der Mittelwertsunterschied gilt als gesichert wenn die errechneten Werte gleich bzw. größer 2 sind.

$\hat{F}$ -Test s_1^2/s_2^2 (Nullhypothese)

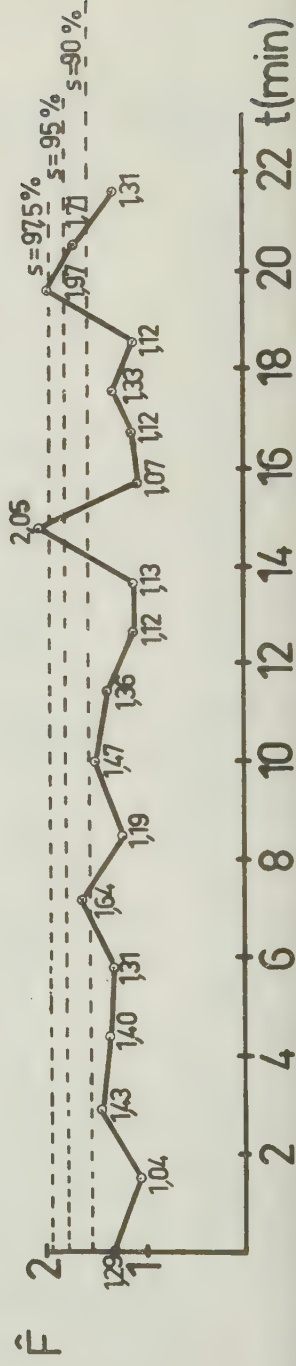
RR syst.: Propanidid + Neclastinum/Propanidid o.Necl. (Abb. 23)



$\hat{F}$ -Test s_1^2/s_2^2 (Nullhypothese)

RR syst. Etomidate Inj.zeit 60sec/10sec

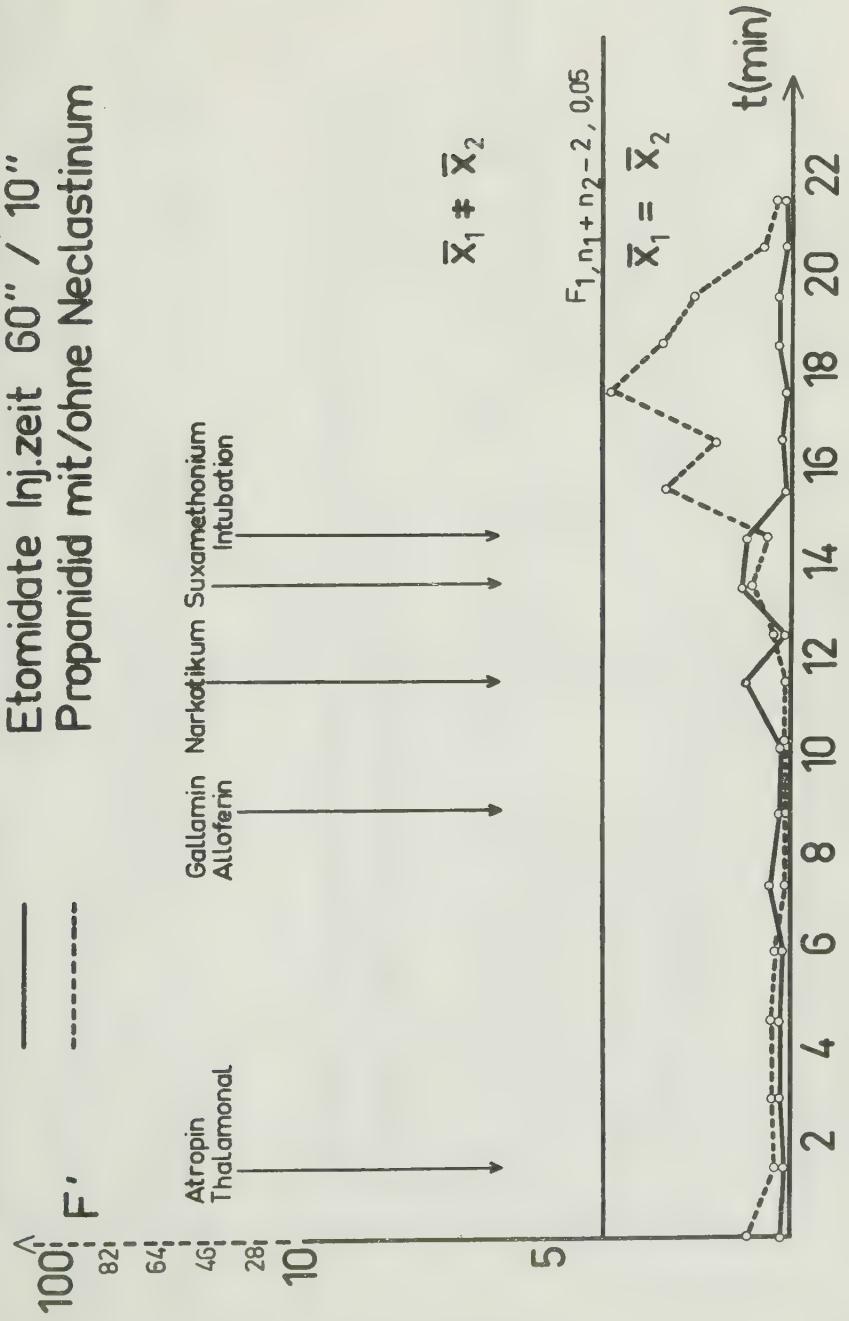
(Abb. 23a)



VARIANZANALYSE :

Blutdruckmittelwerte (syst.)
 Etomidate Inj.zeit 60" / 10"
 Propanidid mit/ohne Neclastinum

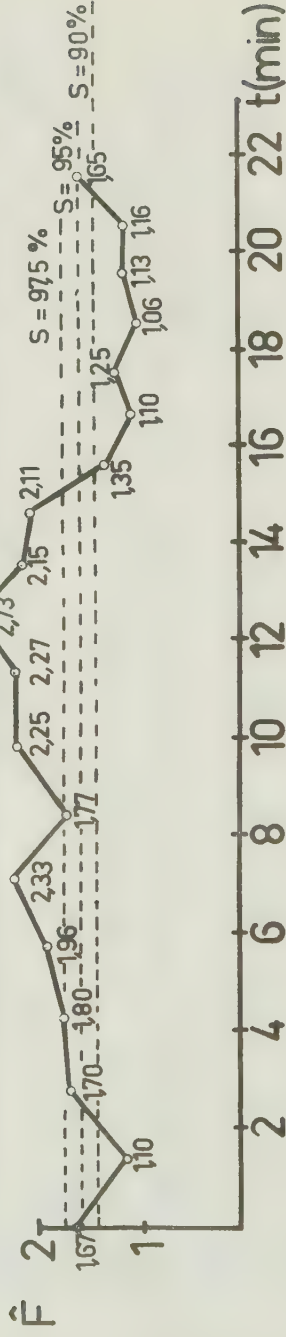
(Abb. 24)



$\hat{F}$ Test s_1^2 / s_2^2 (Nullhypothese)

(Abb. 25)

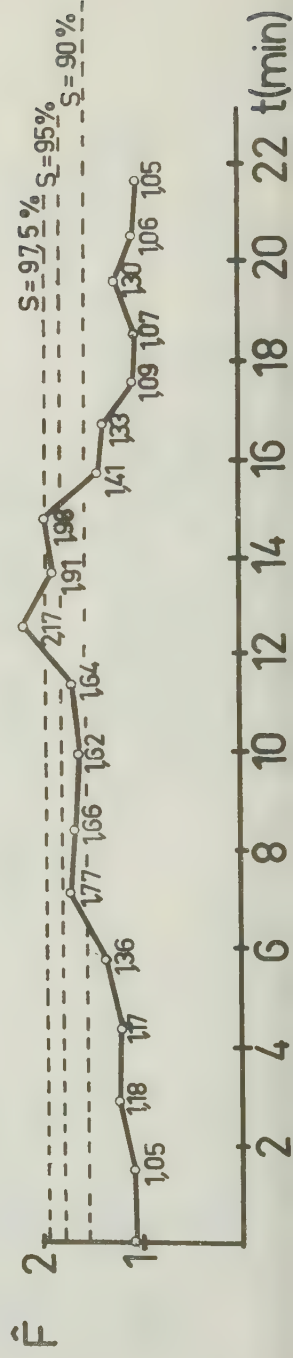
RR syst.: Etomidate Inj.zeit 10"/Propanidid o. Neclastinum



$\hat{F}$ -Test s_1^2 / s_2^2 (Nullhypothese)

(Abb. 25a)

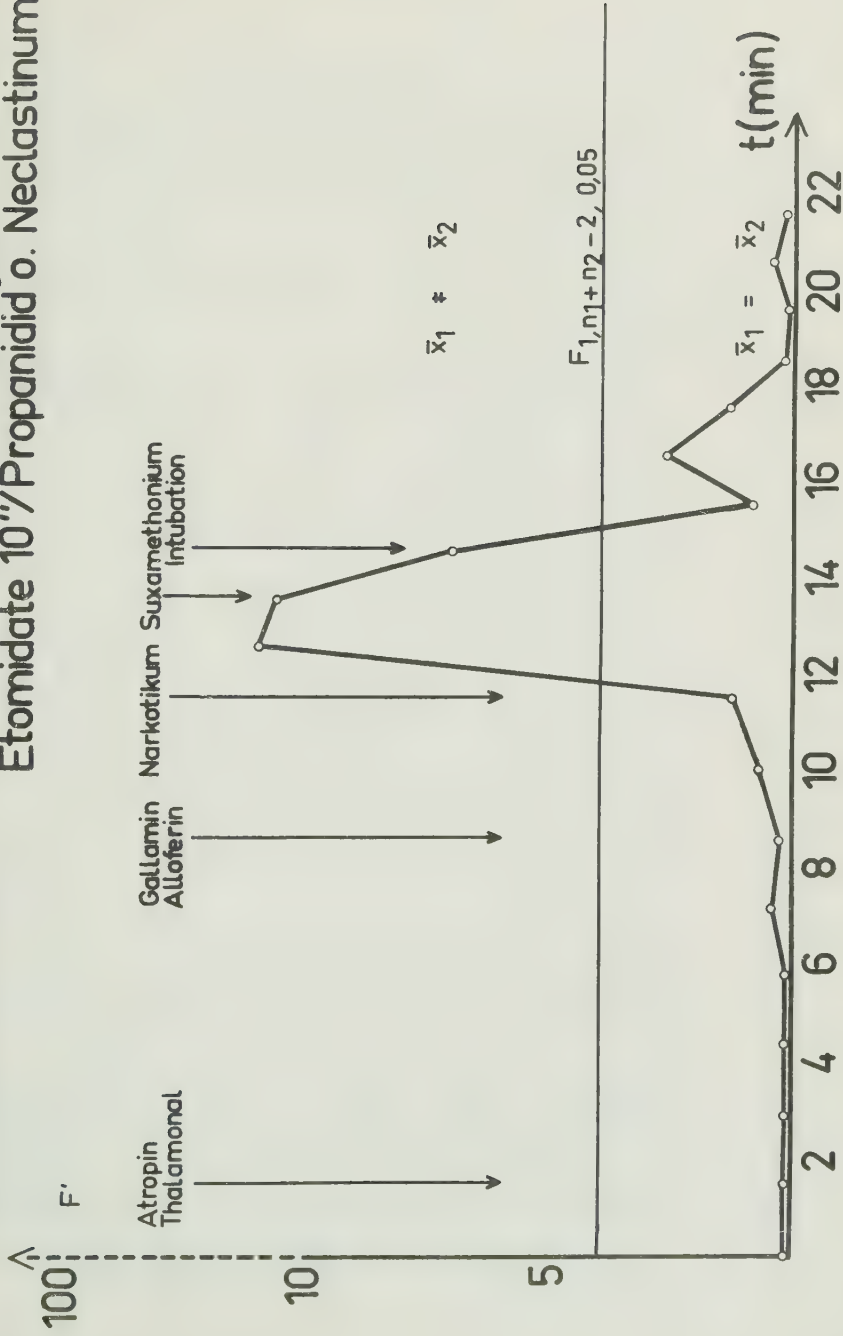
RR syst. Etomidate Inj.zeit 10"/Propanidid + Neclastinum



VARIANZANALYSE :

Blutdruckmittelwerte (syst.)
 Etomidate 10"/Propanidid o. Neclastinum

(Abb. 26)



Ausser den drei erwähnten Werten gilt für die beiden Serien eine Vergleichbarkeit auf dem gewünschten Niveau. In den drei Minuten nach Gabe des Narkotikums besteht also ein signifikanter Unterschied der systolischen Blutdruckwerte.

Etomidate Inj.zeit 10 sec / Propanidid mit Neclastinum

(Abb. 25 a und 27)

Die Nullhypothese ist für beide Serien erfüllt, ausser für die Stichproben der 1., 2., und 3. Minute nach Verabreichung des Narkotikums. Nach Formel 4, der Alternativhypothese H_1 , ergeben sich Werte von 11 ; 14 und 7,9, also ein gesicherter Mittelwertsunterschied auf der geforderten Ebene. Darüberhinaus ergeben sich bei gleicher Varianz in der 4., 5. und 6. Minute nach Injektion des Narkotikums signifikante Mittelwertsunterschiede.

Die beiden Serien unterscheiden sich in Bezug auf den systolischen Blutdruck während 6 Minuten nach Gabe von Etomidate beziehungsweise Propanidid (Abb. 27).

Etomidate Inj.zeit 60 sec / Propanidid o. Neclastinum

(Abb. 28 und 29)

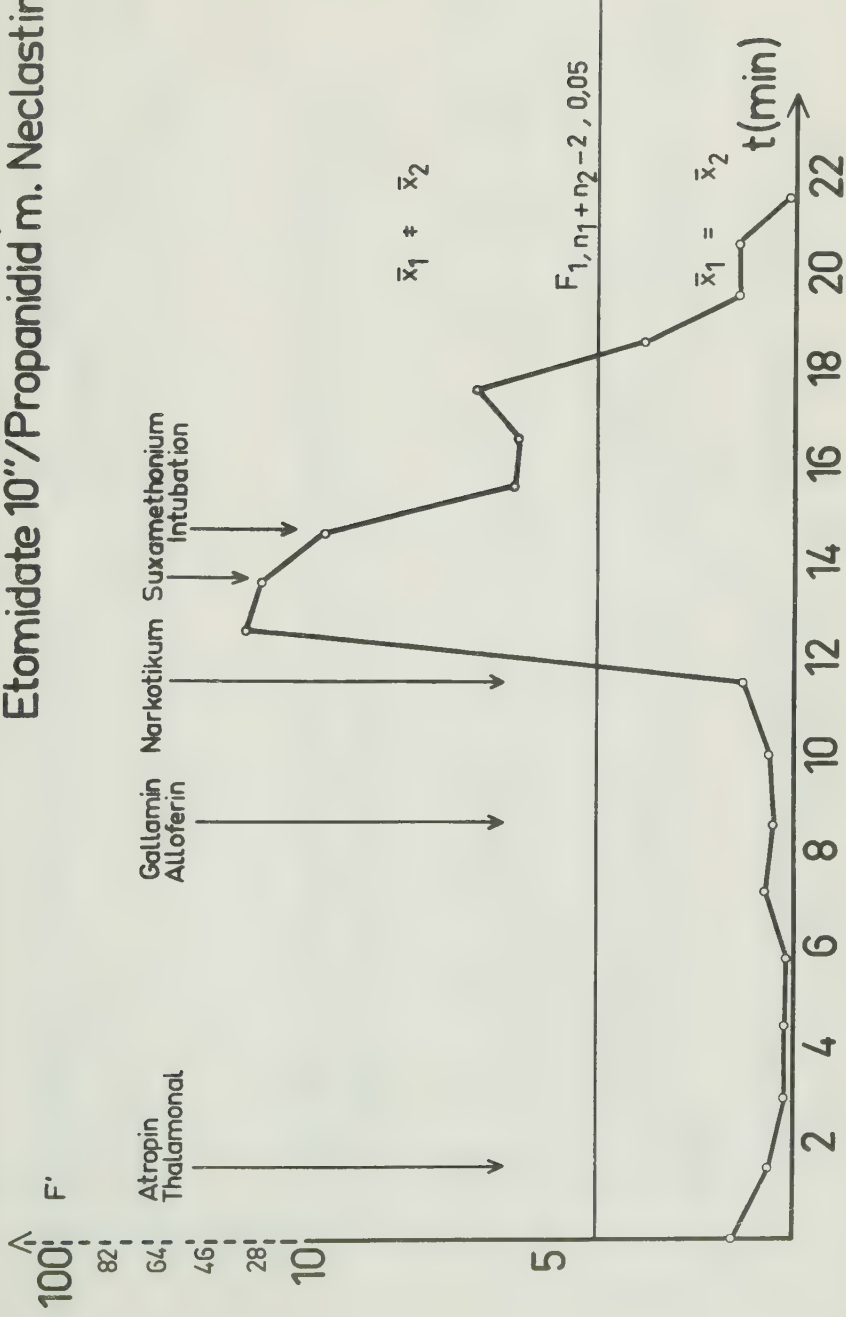
Ausser bei den Mittelwerten 1. und 2. Minute nach Injektion des Narkotikums ist die Nullhypothese für alle anderen Werte erfüllt. Nach Formel 4 ergeben sich hier Werte von 6 bei der 11. und ebenfalls bei der 12. Messung. Der Grenzwert von 2 ist also wesentlich überschritten, hieraus resultiert ein Mittelwertsunterschied bei ungleicher Varianz. Aus Abbildung 29 ist ersichtlich, daß sich die Blutdruckmittelwerte in der 1., 2. und 3. Minute nach Verabreichung des Narkotikums signifikant unterscheiden.

VARIANZANALYSE :

Blutdruckmittelwerte (syst.)

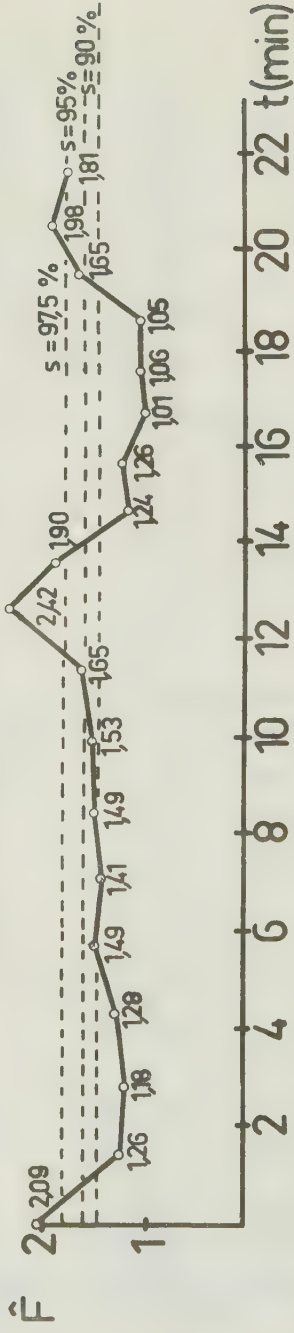
(Abb. 27)

Etomidate 10"/Propanid m. Neclastinum



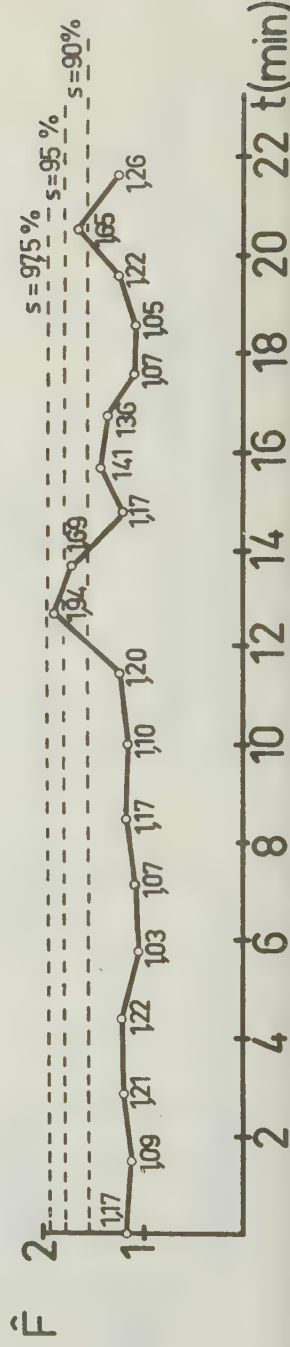
$\hat{F}$ -Test s_1^2 / s_2^2 (Nullhypothese)
 RR syst.: Etomidate Inj.zeit 60"/Propanidido. Necclastinum

(Abb. 28)

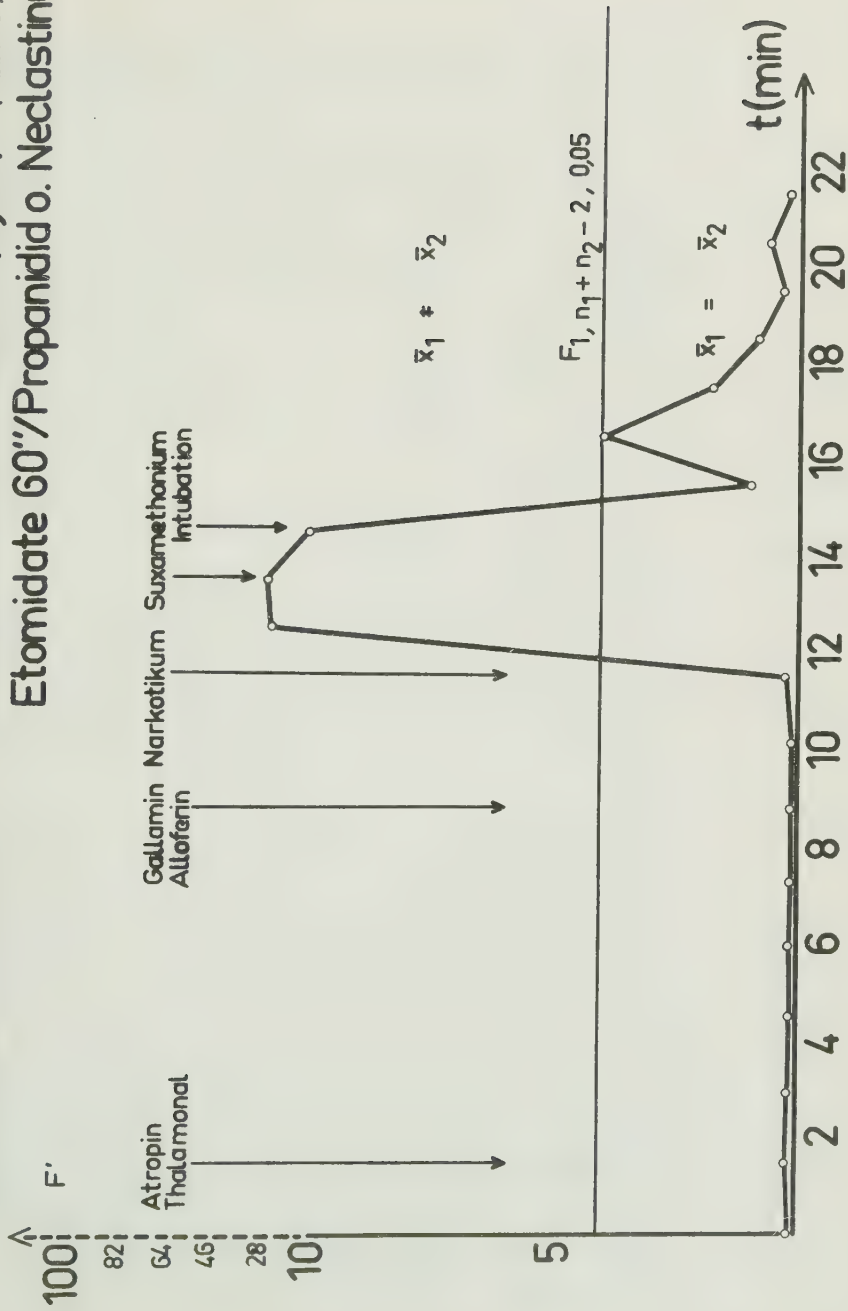


$\hat{F}$ -Test s_1^2 / s_2^2 (Nullhypothese)
 RR syst.: Etomidate Inj.zeit 60"/Propanidid + Necclastinum

(Abb. 28a)



VARIANZANALYSE : Blutdruckmittelwerte (syst.) (Abb. 29) Etomidate 60"/Propanidid o. Neclastinum



Etomidate Inj.zeit 60 sec / Propanidid mit Neclastinum

(Abb. 28 a und 30)

Für den $\hat{F}$ - Wert 1,94 ergibt sich nach Formel 4 (S. 10) ein Wert von 16, also in der ersten Minute nach Verabreichung des Narkotikums ein gesicherter Mittelwertsunterschied, bei ungleicher Varianz. Für alle restlichen Werte ist die Nullhypothese erfüllt. Die Varianzanalyse erbringt ferner signifikante Unterschiede für die Werte von der 2. bis zur 7. Minute nach Injektion des Narkotikums, wobei die Varianzen der restlichen Werte gleich sind.

Diskussion:

Propanidid ohne Neclastinum

Das seit 1965 als Kurznarkotikum und zur Einleitung von Kombinationsnarkosen verwendete Propanidid zeichnete sich durch Fehlen etlicher Nebenwirkungen aus, welche bei den, seit Anfang der dreissiger Jahre verwendeten, Barbituraten immer wieder beschrieben worden sind.

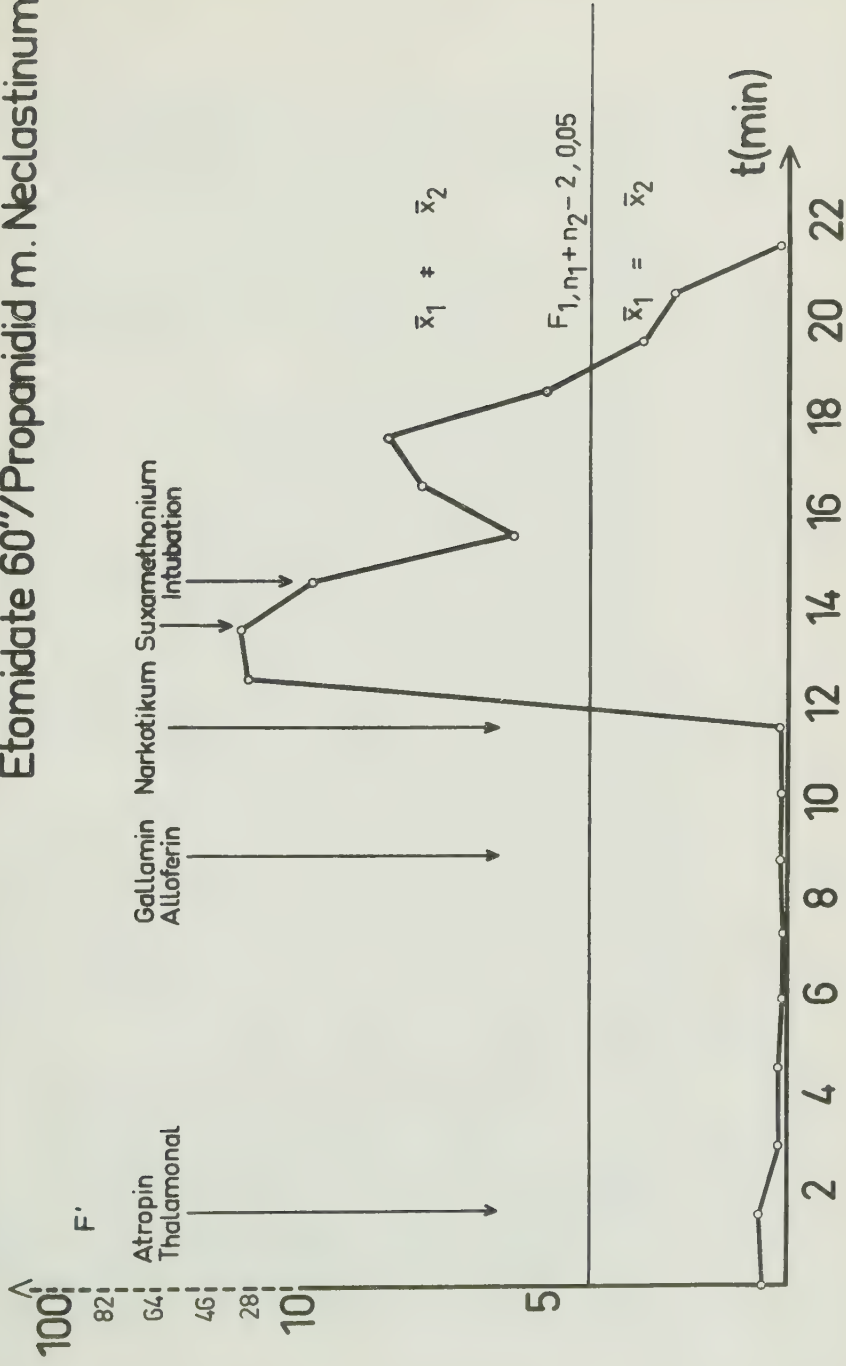
So wiesen Doenicke und Kugler (21) nach, daß durch eine Barbituratspeicherung in den blutreichen Organen und im Körperfett viele Stunden nach Beendigung der Narkose erhebliche Nachschlafstadien auftraten. Bei Propanidid ist ein Fehlen dieses Nachschlafes zu beobachten, da es sehr schnell durch die Cholinesterasen gespalten und aus dem Kreislauf eliminiert wird. (21, 17, 22, 23 und 3) Schon frühzeitig wird eine Blutdrucksenkung nach Gabe von Propanidid beschrieben. So fanden Wirth und Hoffmeister schon 1965 einen Abfall der Blutdruckwerte und führten dies auf eine Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes zurück (24). Im gleichen Jahr beobachte-

VARIANZANALYSE :

Blutdruckmittelwerte (syst.)

(Abb. 30)

Etomidate 60"/Propanid m. Neclastinum



Henschel und Buhr (25) bei ihren Kreislaufanalysen 30 sec nach erfolgter Propanididinjektion einen Pulsfrequenzanstieg um 64 % und ein Absinken sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdruckes um 30 % und führten diese Erscheinungen auf einen signifikanten Abfall des peripheren Gesamtströmungswiderstandes zurück. Ferner ergab sich eine Abnahme des Schlagvolumens um 31 %.

Bei einer Überwachung der Pulsfrequenz mit wechselnder Injektionszeit zwischen 10 und 100 sec von Propanidid bestätigte Doenicke seine schon 1965 erhaltenen Ergebnisse der sogenannten Schußinjektion von 10 sec (19,20). Der Anstieg der Pulsfrequenz vom Ausgangswert pendelt hier zwischen 60 und 80 % und beginnt ab der 4. Minute nach Verabreichung auf den Ausgangswert abzusinken. Der systolische Blutdruckabfall ist durchschnittlich bei der 10 sec - Injektion mit 30 % am stärksten ausgeprägt.

Diese seit 1965 beschriebenen Blutdruckabfälle, welche anfänglich ausschließlich auf ein Absinken des gesamten peripheren Gefäßwiderstandes zurückgeführt wurden, haben unter Anderen Beer und Soga veranlaßt die Anwendung von Propanidid bei Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen in Frage zu stellen (26,27).

Sö können auch, nach neueren Ergebnissen, die beschriebenen Kreislaufalterationen nicht einseitig auf eine periphere Gefäßdilatation (19,24,25) zurückgeführt werden sondern müssen ebenfalls als direkter Einfluß des Propanidids auf das Myokard gewertet werden. (42,43) Es scheint heute festzustehen, daß die Herzfrequenzsteigerung und der Blutdruckabfall in den ersten 4 Minu-

ten Propanidid-bedingt sind, Kreislaufschwankungen der 5. Minute und später ihre Ursache in einer Histaminfreisetzung haben (28,29).

Als Abweichungen vom regulären Verlauf fielen unter anderem Rötungen im Gesicht, Hals- und Brustbereich, Hyperexcitation und Krämpfe auf (20); ebenfalls ist bei einem Anaesthesisten eine Kontaktallergie aufgetreten (28), bei der Doenicke und Bandmann als auslösendes Agens eindeutig Propanidid identifizieren konnten (30), sodaß als sicher gelten kann, daß nicht wie lange Zeit vermutet, der Lösungsvermittler Cremophor EL die Histaminfreisetzung verursacht (24) sondern Propanidid beziehungsweise die Kombinationspharmaka.

Bei eigenen Untersuchungen sind in 56 % der Fälle Blutdrucksenkungen zwischen 20 und 50 % vom Ausgangswert und in 5,5 % Senkungen über 50 % vom Ausgangswert nach erfolgter Propanididinjektion beobachtet worden (syst.). Der Herzfrequenzanstieg lag bei 60 % der Patienten zwischen 20 und 50 % des Ausgangswertes, 50 % und höher war der Anstieg bei einem Patienten (1,4 %).

Auffällige Hautrötungen im Bereich von Gesicht, Hals und Brust konnten in 45 % der Fälle beobachtet werden. Muskelbewegungen können einmal bei zu flacher Narkose, zum anderen bei krampfartigen Bewegungen eventuell als eine Reaktion einer Histaminfreisetzung auftreten (20).

Der deutliche Herzfrequenzanstieg nach Atropinsulfat, als Parasympatolytikum, bleibt bis zur Gabe von Propanidid konstant erhalten. Der weitere Anstieg, der bei Injektion von Propanidid einsetzt, ist bei gleicher Varianz auf dem 95 % - Niveau signifikant. Zwei Minuten nach Propanidid

ist der Mittelwert immer noch signifikant erhöht, jedoch zeigt sich eine Tendenz zur Rückkehr auf die Ausgangswerte. Diese Beobachtungen decken sich mit den eingangs beschriebenen Ergebnissen (19,20,24,25,28,29). Mit Beginn der Intubation stellt man einen erneuten Anstieg der Pulsfrequenz fest. Nach Tammisto und Mitarbeiter (31) hat dieser nicht signifikante Anstieg seine Ursache in einem, nicht zu unterschätzenden, Reiz, wie ihn die endotracheale Intubation für den Patienten darstellt. Tammisto et al stellten während der Intubation bei Neuroleptanalgesien einen 50 % -igen Anstieg der Plasmakatecholamine fest, wobei eingangs vor jeglicher Manipulation am Patienten zwei Werte bestimmt wurden (31). Es wurden jedoch keine wesentlichen Kreislaufalterationen von Tammisto beschrieben wobei man anführen muß, daß keine fortlaufenden Kontrollen bezüglich Herzfrequenz und Blutdruck durchgeführt wurden; es sind lediglich die Werte vor der Einleitung, während und 2 Minuten nach der Intubation angegeben. Bei Untersuchungen von Kombinationsnarkosen gibt er jedoch unveränderte Plasmakatecholaminspiegel und deutliche Anstiege sowohl des Blutdruckes als auch der Herzfrequenz an (44). Auch hier muß bemängelt werden, daß die Werte vor der Intubation nicht gemessen worden, welche wie nachgewiesen beträchtlich von den Eingangswerten abweichen. Bei genauer Kontrolle der angegebenen Plasmakatecholaminkonzentration fällt jedoch bei den Patienten mit ausgeprägtem Blutdruckanstieg ein Konzentrationsanstieg von Noradrenalin und Adrenalin um 20 % auf. Auch wenn diese Kreislauf- und Katecholaminkonzentrationsuntersuchungen des gleichen Autors nicht ganz korrelieren,

muß angenommen werden, daß diese auffälligen Schwankungen von Herzfrequenz und Blutdruck während der Intubation ihren Ausgang von den gereizten efferenten Fasern des Halssympathikus haben (45).

Bei unseren Untersuchungen stellten sich zehn Minuten nach Propanidid im Wesentlichen wieder die Ausgangswerte ein.

Mit Beginn der Injektion von Propanidid sinken systolischer und diastolischer Blutdruckwert sehr stark ab (Abb. 7). Die Werte der 1. und 2. Minute nach Verabreichung ergeben, bei gleicher Varianz, einen signifikanten Unterschied. Dieser initiale Blutdruckabfall ist eine massive Begleiterscheinung die schon frühzeitig auffiel (19,20,24,25,26,27,28,29), deren Konsequenz für den Patienten jedoch erst in den letzten Jahren voll erkannt wurde.

Mit Beginn der Intubation tritt ein massiver Anstieg des systolischen Wertes um 35 mm Hg über das Ausgangsniveau hinaus ein. Dieser überschießende Anstieg sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdruckes muß durch zwei Komponenten erklärt werden:

Zum Einen die schon erwähnte Tendenz den Ausgangswert ca. in 3 - 5 Minuten wieder zu erreichen (20), zum Anderen eine Potenzierung der sich wieder verstärkenden Herzkraft durch Erhöhung der Flasmakatecholamine (31,44) Dieser Anstieg des Blutdruckes korreliert mit den Angaben von Tammisto und Mitarbeitern (44) der bei Kombinationsnarkosen mit Propanidid systolische Blutdrucksteigerungen unter der Intubation bis 40 mm Hg feststellte mit einem Flasmakatecholaminanstieg um 20 %; demgegen-

über stehen Angaben über Neuroleptanalgesien bei denen er zwar einen Anstieg der Katecholaminkonzentration um 50 %, aber keine wesentlichen Kreislaufschwankungen feststellte(31).

Zehn Minuten nach Propanidid liegen systolischer und diastolischer Blutdruck bereits unter den Ausgangswerten und zeigen eine deutliche Tendenz noch weiter abzusinken. Dies ist die bereits einsetzende myokarddepressive Wirkung von Halothane, welches der Patient bereits längere Zeit einatmet (32,33,34).

Propanidid mit Neclastinum

Das Verhalten von Herzfrequenz, systolischem und diastolischem Blutdruck zeigt einen nahezu identischen Verlauf zu der Meßreihe in der kein Neclastinum in der Prämedikation gegeben worden ist. Wie Abbildung 16 und 24 verdeutlichen bestehen zwischen beiden Serien bezüglich Blutdruck und Pulsfrequenz keine signifikanten Unterschiede. Doenicke (32) empfiehlt die Prämedikation mit Neclastinum im Besonderen bei Patienten mit allergischer Diathese, mit Erkrankungen die einen erhöhten Plasmahistaminspiegel bedingen, wie zum Beispiel Leukosen, Erythro- und Thrombozytämien, ferner bei Verbrennungen und nach Röntgenbestrahlungen. Wegen der nachgewiesenen Histaminfreisetzung von Propanidid, Thiopental und Succinylcholin scheint die generelle prophylaktische Gabe eines Antihistaminikums ratsam (28,32,33). Von den Symptomen die auf eine Histaminfreisetzung zurückzuführen sind (28) wurden bei den beobachteten Patienten in erster Linie Erytheme und Hypotension registriert.

Die Hypotension in der ersten Minute ist allerdings propanididspezifisch (28,29). Bei unseren Untersuchungen fällt auf, daß die vorherige Gabe von Neclastinum keine signifikanten Unterschiede, sowohl in Bezug auf das Kreislaufverhalten als auch der beobachteten Nebenwirkungen erbringt. Allerdings sind ohne Neclastinum bei 43,84 % und mit Neclastinum nur bei 35,42 % der Patienten Erytheme beobachtet worden. Die alleinige Gabe eines Antihistaminikums kann kaum die Wirkung des Histamins verhindern und daher empfohlen Doenicke und Mitarbeiter im Risikofall die prophylaktische Gabe eines Glukokortikoids (20,34).

Etomidate Inj.zeit 10 sec

In tierexperimentellen Untersuchungen von Janssen et al (7) wurde 1971 eine stark hypnotisch wirksame Substanz vorgestellt mit hoher Sicherheitsbreite, die intravenöse LD₅₀-Dosis liegt dreissig mal höher als die hypnotische Dosis. Im März 1972 wird die Substanz, Etomidate, zum ersten Male unter fortwährender EKG und EEG-Kontrolle am Menschen erprobt. Hierbei erweist sich Etomidate als Propanidid gleichzusetzendes Hypnotikum, jedoch fällt das Fehlen der Analgesie auf (35). Es traten keine wesentlichen Kreislaufalterationen, wie sie bei Propanidid beschrieben sind, auf. Nach Doenicke und Kugler (35) gaben die Patienten ein starkes Brennen in der Injektionsvene an, empfanden aber das Einschlafen durchwegs sehr angenehm. Ein Fall aus der ersten Untersuchungsserie muß gesondert erwähnt werden.

Es handelt sich um einen Patienten, der bei Einleitung der Anaesthesie mit Propanidid einen Herzstillstand hatte. Der gleiche Patient wurde drei Wochen später mit Etomidate eingeleitet. Der Kreislauf war stabil, die Narkose verlief komplikationslos.

In anschließenden Untersuchungen bezüglich Hirnfunktion, Schlaftiefe, Blutgasanalysen und Plasmahistaminbestimmungen (36,37,38,39) konnten Doenicke und Mitarbeiter an freiwilligen, jugendlichen Versuchspersonen folgendes nachweisen:

a. Nachschlafstadien wie sie bei Thiopental (40) beobachtet worden sind, fehlen sowohl nach Etomidate als auch nach Propanidid.

b. Schlaftiefe wie Schlafdauer unterscheiden sich bei Etomidate nicht signifikant von Propanidid und Methohexital.

c. Sauerstoffpartialdruck, Sauerstoffsättigung, pH und P_{CO_2} zeigen nach Etomidate keinen signifikanten Unterschied zu den Ausgangswerten.

d. Etomidate setzt, im Gegensatz zu Propanidid, kein Histamin frei (37).

In eigenen Untersuchungen wird gezeigt, daß die Pulsfrequenzmittelwerte nach Atropinsulfat ansteigen und dieses erhöhte Niveau bis zur Injektion von Etomidate ziemlich konstant erhalten bleibt. Nach der Gabe von Etomidate macht sich eine Tendenz in Richtung der Ausgangswerte bemerkbar, welche durch einen erneuten Anstieg der Pulsfrequenz, intubationsbedingt, unterbrochen wird. Dieser Anstieg korreliert mit den von Tammisto et al gemachten Angaben (31,44). Im Gegensatz zu Prop-

anidid sahen wir nach Etomidate keinen Abfall des systolischen und diastolischen Blutdruckes, die Intubation dagegen verursacht einen Anstieg, welcher nach ca. 4 Minuten wieder auf die Ausgangswerte abfällt.

Nach Mitteilung des Herstellers sind die Schmerzen in der Injektionsvene (27,84 %) auf das Solvens Zitronensäure für Etomidate zurückzuführen. Thrombophlebitiden traten jedoch in keinem Fall auf. Diese Erfahrungen veranlaßten den Hersteller ein reizfreies Solvens zu verwenden, sodaß bei nachfolgenden Untersuchungen diese Beschwerden nicht mehr angegeben wurden (Doenicke).

Da nach den experimentellen Untersuchungen von Doenicke et al nach Etomidate kein Histamin freigesetzt wird (37), erscheint das Auftreten von Erythemen im Kopf-, Hals- und Brustbereich bei 23,2 % der Patienten widersprüchlich zu sein. Es muß jedoch betont werden, daß die Reaktionen immer erst gegen Ende des Beobachtungszeitraumes auftraten und so eine Histaminfreisetzung durch Succinylcholin wahrscheinlich erscheint (32).

Bei 25,52 % der Patienten traten Muskelbewegungen, teils abwehrender Art auf, die darauf hinweisen, daß die gewählte Dosis von Etomidate ohne Analgeticum für eine Intubation zu gering ist. Die Myocloni konnten von Doenicke und Mitarbeitern sowohl mit risikoloser Verdoppelung der Dosis als auch mit Prämedikation von Diazepam ausgeschaltet werden (38)

Etomidate Inj.zeit 60 sec

Bezüglich des Kreislaufverhaltens kann man keinen Unterschied finden, wenn man Etomidate mit unterschiedlicher Injektionsgeschwindigkeit verabreicht. Blutdruck- und Pulsfrequenzmittelwertskurven sind nahezu

identisch, was auch die Varianzanalyse bestätigt (Abb. 16 und 24). Erytheme fielen bei 13,5 % der Patienten auf und müssen auch hier auf Succinylcholin zurückgeführt werden, die Myokloni bei 37,8 % der Patienten sind nicht mit unterschiedlicher Schlafentiefe zu erklären, denn elektroencephalographische Untersuchungen (38) ergaben, daß bei variabler Injektionsgeschwindigkeit (10 sec, 60 sec) von der 1. bis zur 10. Minute keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Schlafentiefe auftraten.

Es scheint somit bedeutungslos zu sein welche Injektionszeit der Anaesthesist für Etomidate wählt.

Vergleichende Betrachtungen zwischen Etomidate und Propanidid:

Da bereits nachgewiesen worden ist, daß bezüglich unserer Untersuchungen bei Propanidid die Prämedikation mit Neclastinum keinen signifikanten Unterschied erbringt, ferner bei Etomidate mit veränderter Injektionszeit die Ergebnisse nahezu identisch sind können sämtliche mit Etomidate eingeleiteten Narkosen allen Propanidid-narkosen gegenübergestellt werden.

Pulsfrequenz:

Die Mittelwerte der 1. und 2. Minute nach Gabe des Narkotikums sind signifikant von einander verschieden. Der starke, durch Propanidid verursachte, Frequenzanstieg konnte nach Etomidate nicht beobachtet werden, jedoch fällt auf, daß die Rückkehr zu den Ausgangswerten nach der Intubation bei Etomidate wesentlich langsamer verläuft als bei Propanidid. Nach Etomidate ohne analgetische Komponente könnte der Reiz der Intubation eine stärkere Freisetzung von Katecholaminen bewirken. So sind vielleicht die signifikant höheren Werte nach Etomidate erklärbar.

Blutdruck

Hier fällt das rapide Absinken sowohl des systolischen als des diastolischen Blutdruckes bei Propanidid auf, welches durch die nachgewiesene periphere Vasodilatation und myokardiale Depression erklärt werden muß (24,25). Signifikante Unterschiede bestehen zwischen Etomidate und Propanidid ohne Neclastinum in der ersten, zweiten und dritten Minute nach Verabreichung des Narkotikums, wobei die Propanididwerte bis 35 mm Hg vom Ausgangsniveau abgesunken sind. Nach einer Prämedikation mit Neclastinum ist zwar auch der schnelle propanididbedingte Blutdruckabfall in der 1., 2. und 3. Minute beobachtet worden, jedoch bewirkt die Intubation keinen überschießenden Blutdruckanstieg wie bei Etomidate und Propanidid ohne Neclastinum. Die Blutdruckmittelwerte erreichen hier nur ihr Ausgangsniveau. Wie schon erwähnt kann die prophylaktische Verabreichung des Antihistaminikums Neclastinum die Histaminausschüttung nicht verhindern, jedoch könnte nach den Ergebnissen das Antihistaminikum die Freisetzung von Katecholaminen unter der Intubation unterdrücken. Sowohl die signifikant niedrigere Pulsfrequenz als auch der Blutdruck während der Intubation, bei vorangegangener Prämedikation mit Neclastinum, deuten auf eine Blockade der positiv inotropen und positiv chronotropen Wirkungen der ausgeschütteten Katecholamine.

Beobachtungen und postnarkotische Aussagen:

Ein Vergleich der Abbildungen 11, 12, 13 und 14 ergibt bei den subjektiven Aussagen ähnliche Angaben sowohl

bei Propanidid als auch bei Etomidate. Die Zahl der auftretenden Erytheme lag jedoch bei Propanidid mit 43,84% über dem Niveau der anderen Serien.

Die neue, hypnotisch wirkende Substanz, Etomidate qualitativ ein vergleichbares Narkotikum zu dem Spektrum angewandeter Narkotika, wie zum Beispiel Propanidid, ist nicht mit Nebenwirkungen myocardialer Art behaftet.

Ihre Anwendung in der Mono- oder Kurznarkose ist jedoch bei fehlender Analgesie fraglich oder muß zu diesem Zweck durch Analgetika ergänzt werden.

Die beiden mit Propanidid eingeleiteten Neuroleptanalgesien zeigten in einem Fall einen Blutdruckabfall über 50 % vom Ausgangswert, in dem anderen Fall einen systolischen Abfall um 30 mm Hg und einen Herzfrequenzanstieg um 20 Schläge/min. Im Gegensatz zu einer früheren Untersuchung (41) liegen hier Anzeichen einer Kreislaufinstabilität vor, wenn Propanidid zur Einleitung einer modifizierten Neuroleptanalgesie angewandt wird.

Die erwähnten 19 Anaesthesien welche nicht in den vergleichbaren Rahmen einzuordnen waren (Etomidate) zeigten keine auffälligen Abweichungen vom Gesamterscheinungsbild der mit Etomidate eingeleiteten Narkosen.

- Zusammenfassung:
1. Propanidid wurde ohne vorherige Prämedikation mit Neclastinum bei 73 Patienten und mit vorheriger Gabe von Neclastinum bei 31 Patienten bezüglich Blutdruck, Herzfrequenz, objektiver und subjektiver Nebenwirkungen untersucht.
 2. Etomidate wurde bei 43 Patienten in 10 sec, bei 37 Patienten in 60 sec injiziert und Blutdruck, Herzfrequenz, objektive und subjektive Nebenwirkungen wurden untersucht.
 3. Die vier verschiedenen Meßreihen wurden einander gegenübergestellt und vermittels einer Varianzanalyse wurde Unterschiede bei den Serien untereinander festgestellt.
 4. Sowohl Propanidid als auch Etomidate sind gut verträglich.
 5. Im Gegensatz zu Propanidid sind bei Etomidate weder ein initialer Blutdruckabfall noch massive Herzfrequenzsteigerungen feststellbar.
 6. Nach Propanidid konnten bei 45 % der Patienten Erytheme und in 56 % der Fälle Hypotension zwischen 20 und 50 % und in 5,5 % über 50 % vom Ausgangswert gemessen werden.
 7. Nach Etomidate keine allgemeinen Erytheme und keine Hypotension.
 8. Etomidate hat nur geringe analgetische Wirkung, was sich in zu flacher Narkose bemerkbar macht; eine Erhöhung der Dosis bis zur doppelten Menge war risikolos möglich.

9. Bei den nicht in der statistischen Berechnung erfassten 19 Narkosen mit Etomidate z.B. in der Kombination der Neuroleptanalgesie, sowie als Mononarkotika waren keine Besonderheiten nachzuweisen.
10. Etomidate, ein neuartiges Narkotikum, kann bezüglich Verträglichkeit, Schlauftiefe und Wirkungsdauer den in Anwendung befindlichen Hypnotika gleichgesetzt werden.
11. Die Einleitung einer Allgemeinanaesthesie (Halothane, Sauerstoff und Lachgas) mit Propanidid unter vorheriger Prämedikation mit oder ohne Neclastinum brachte im Hinblick auf die Einleitungsphase keine signifikanten Unterschiede bezüglich Blutdruck und Pulsfrequenz.
12. Weder Propanidid noch Etomidate zeigen Nachschlafstadien, wie sie zum Beispiel bei Barbituraten beobachtet werden.
13. Die Intubation, als starker endotrachealer Reiz, bewirkt sowohl einen Anstieg der Herzfrequenz als auch des Blutdruckes; dies könnte die Folge einer Katecholaminfreisetzung sein.
14. Da in der Beobachtungsserie mit Etomidate zahlreiche ausgesprochene Risikopatienten enthalten waren; die Einleitung komplikationslos verlaufen ist, kann man nach diesen Beobachtungen Etomidate unbedenklich auch bei Risikopatienten anwenden.

L i t e r a t u r

- (1) Doenicke A.,Kugler J.,Schellenberger A. and Gürtner Th.
The use of electroencephalography to measure recovery
time after intravenous anaesthesia.
Brit. J. Anaesth. 38 , 580 , 1966
- (2) Hiltmann R.,Wollweber H.,Wirth W.,Hoffmeister F.:
Neue estergruppenhaltige Phenoxyessigsäureamide mit
narkotischer Wirksamkeit. Anaesth. und Wiederbelebung
4 , 1 , 1965
- (3) Duhm B.,Maul W.,Medenwald H.,Patschke K. und Wegener
L.A.:Tierexperimentelle Untersuchungen mit Propani-
did - C₁₄. Anaesthesiology and Resuscitation,Berlin
Heidelberg New York,Springer 4 , 78 , 1965
- (4) Scholtan W. and Lie S.Y.: Kolloid-chemische Eigenschaf-
ten eines neuen Kurzernarkotikums.
Arzneimittelforsch. 16 , 679 , 1966
- (5) Doenicke A.: Propanidid : General pharmacology(mode
of action,fate in the body) Diskussionsbeitrag
Acta anaesth. scand.Suppl. 17 ,21, 1965
- (6) Doenicke A.,Gürtner Th.,Schellenberger A. and Spiess W.
Experimentelle Untersuchungen über das Ultrakurzernar-
kotikum Propanidid mit Serumcholinesterasebestimmungen,
EEG,psychodiagnostischen Tests und Kreislaufanalyse.
Anaesthesiology and Resuscitation,Berlin Heidelberg
New York,Springer 4 , 249 , 1965
- (7) Janssen F.A.J.,Niemegeers C.J.E.,Schellekens K.H.L.
Lenaerts F.M.: Etomidate,R-(+)-Ethyl-1-(alpha-methyl-
benzyl)imidazole-5-carboxylate (R 16 659)Arzneimittel-
forsch.(Drug. Res.) 21 , 1234 , 1971
- (8) Doenicke A.,Holle F. and Frey H.H.: Praktische Bedeu-
tung der Flammcholinesterasebestimmung und ihres atypi-

schen Verhaltens gegenüber Succinylbischolin.

Anaesthesist 11 , 146 , 1962

- (9) Doenicke A.,Gürtner Th.,Remes J.,Kreutzberg G.,Spiess W. and Steinbereithner K. : Serum cholinesterase an-
enzymia. Acta anaesth. scand. 7 , 59 , 1963
- (10) Evans F.T.,Gray P.W.,Lehmann H. and Silk E.: Sensitivity
to succinylcholine in relation to serum-cholinesterase.
Lancet 1 , 1229 , 1952
- (11) Foldes F.F.,Foldes V.M. and Smith J.C.:Genetically
determined Hypersensitivity to hydrolyzable agents
used in anaesthesia.
Erster Europ. Kongress f. Anaesthesiologie,Wien 1962
- (12) Foldes F.F.,Foldes V.M.,Smith J.C. and Zsigmond E.K.:
The relation between plasma cholinesterase and pro-
longed apnea caused by succinylcholine.
Anaesthesiology 24 , 208 ,1963
- (13) Kalow W.: The distribution,destruction and elimination
of muscle relaxants.Anaesthesiology 20 , 505 , 1959
- (14) Bovet D. and Bovet-Nitti F.:Succinylcholinechloride,
curarizing agent of short duration of action.
Sci. med. ital. 3 , 484 , 1955
- (15) Liddell J.,Lehmann H. and Silk E.: A silent pseudo-
cholineesterase gene. Nature 193 , 561 , 1962
- (16) Motulsky A.G.: Pharmakogenetics.Progr.Med. Genet
3 , 49 , 1964
- (17) Doenicke A.,Krumey I.,Kugler J. and Klempa J.:
Experimental studies of the breakdown of Epontol:
Determination of Propanidid in human serum.
Brit. J. Anaesth. 40 ,415 , 1968
- (18) Sachs L.:Statistische Auswertungsmethoden,2.Aufl.
Berlin Heidelberg New York,Springer , 1969

- (19) Doenicke A., Spiess W.: Analysis of the blood circulation after administration of propanidid.
Acta anaesth. scand. Suppl. 17 , 53 , 1965
- (20) Doenicke A., Kugler J., Kalmar L., Bezecny M., Laub M., Schmidinger K. und Olawik B.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit Propanidid. Anaesthesist 22 , 255, 1973
- (21) Doenicke A. und Kugler J.: Die narkotische Wirkung von Propanidid im klinischen Experiment.
Med. Klinik 61 , 257 , 1966
- (22) Pütter J.: Über den fermentativen Abbau des Propanidid. Anaesth. und Wiederbelebung. Bd. 4, S61 , Berlin Heidelberg New York, Springer 1965
- (23) Pütter J.: Métabolisme et Pharmacocinétique du Propanidide. Symp. " Place de l'Epontol en Anaesthésiologie." Paris 10.4.1970
- (24) Wirth W. und Hoffmeister F.: Pharmakologische Untersuchungen mit Propanidid. Anaesth. und Wiederbelebung 4 , 29 , 1965
- (25) Henschel W.F. und Buhr G.: Kreislaufuntersuchungen während einer Propanididkurznarkose. Anaesth. und Wiederbelebung 4 , 227 , 1965
- (26) Beer R. und Soga D.: Die Beeinflussung der linksventrikulären Myokardkontraktilität und Hämodynamik durch Epontol. Intern. Epontol-Symposium vom 10. -12. Juni 1971 in Scheveningen.
- (27) Soga D. und Beer R.: Myokardkontraktilität und Narkose. Anaesthesist 21 , 165 , 1972
- (28) Doenicke A. und Lorenz W.: Histaminfreisetzung und anaphylaktoide Reaktionen bei i.v. Narkosen.
Anaesthesist 19 , 413 , 1970

- (29) Lorenz W., Doenicke A., Meyer R., Reimann H.J., Kusche J., Barth E., Gesing H., Hutzel M., Weissenbacher B.:
Histamine release in man by Propanidid and Thiopentone:
Pharmacological effects and clinical consequences.
Brit. J. Anaesth. 44 , 355 , 1972
- (30) Bandmann H., Doenicke A.: Allergisches Kontaktekzem durch Propanidid bei einem Anaesthesisten.
Berufsdermatosen 19 , 160 , 1971
- (31) Tammisto T., Takki S., Nikki P., Jäättelä A.: Effect of operative stress on plasma catecholamine levels during Neuroleptanägesia. Anaesthesist 22 , 158 , 1973
- (32) Doenicke A.: Wissenwertes über die Pharmakologie heute gebräuchlicher Narkotica. Anaesth. Prax. 5, 105 , 1970
Hans Marseille Verlag, München
- (33) Frey R., Hügin W., Mayrhofer O., Benzer H.: Lehrbuch der Anaesthesiologie und Wiederbelebung, 2. Aufl.
Berlin Heidelberg New York 151 - 169 , 1971
- (34) Doenicke A., Lorenz W., Meyer R., Lydtin H., Schmidinger St.: Narkosezwischenfälle bei einem Fall von erhöhten Plasmahistaminwerten. (In Vorbereitung)
- (35) Doenicke A., Kugler J.: Etomidate - Erste klinische Prüfung eines neuen intravenösen Hypnotikums (unveröffentlicht)
- (36) Kugler J., Doenicke A., Igl W.: Vergleichende EEG - Studie von drei intravenösen Hypnotika. Erste Doppelblindstudie mit Etomidate, Propanidid und Methohexital (in Vorbereit.)
- (37) Doenicke A., Lorenz W., Beigl R., Bezecny H., Uhlig G., Kalmar L., Praetorius B., Mann G.: Histamine release after intravenous application of short acting hypnotics: A comparison of Etomidate, Althesin CT 1341 and Propanidid.
Brit. J. Anaesth. 45 , 11 , 1973

- (38) Doenicke A., Kugler J., Penzel G., Laub M., Kalmar L., Killian I., Bezecky H.: Hirnfunktion und Toleranzbreite nach Etomidate, einem neuen barbituratfreien i.v. applizierbaren Hypnoticum. *Anaesthesist* 22 , 357 , 1973
- (39) Doenicke A., Wagner E., Beetz K.H.: Blutgasanalysen (arteriell) nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotica. *Anaesthesist* 22 , 353 , 1973
- (40) Doenicke A., Kugler J., Laub M.: EEG - Untersuchungen während einer Epontol-Methoxyfluran-Narkose. *Z. prakt. Anaesth.* 3 , 214 , 1968
- (41) Doenicke A., Schmidinger St.: Propanidid zur Einleitung der Neuroleptanalgesie. *Anaesthesist* 19 , 479 , 1970
- (42) Kettler D., Sonntag H., Donath U., Regensburger D., Schenk H.D. Hämodynamik, Myokardmechanik, Sauerstoffbedarf und Sauerstoffversorgung des menschlichen Herzens unter Narkoseeinleitung. *Anaesthesist* 23 , 116 , 1974
- (43) Schenk H.D., Sonntag H., Kettler D., Regensburger D., Donath U., Koberonis J., Brettschneider H.J. Der Einfluß von Epontol auf den Sauerstoffverbrauch des Herzens und die Hämodynamik beim Menschen. *Anaesthesist* 23 , 105 , 1974
- (44) Takki S., Tammisto T., Nikki P., Jäätelä A.: Effect of laryngoscopy and intubation on plasma catecholamine levels during intravenous induction of anaesthesia. *Brit. J. Anaesth.* 44 , 1323 , 1972
- (45) Tomori Z., Widdicombe J.G.: Muscular, bronchomotor and cardiovascular reflexes elicited by mechanical stimulation of the respiratory tract. *J. Physiol. (Lond.)* 200 , 25 , 1969

Herrn Prof. Dr. med F. H o l l e danke ich,daß ich meine Untersuchungen an seiner Klinik,mit Unterstützung seiner Assistenten,durchführen konnte sowie für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Prof. Dr. med A. D o e n i c k e danke ich für die Überlassung des Themas und für seine intensive Unterstützung bei der Ausführung meiner Arbeit.

Ferner möchte ich sämtlichen Assistenten Dank sagen,die zu der Zeit meiner klinischen Untersuchungen,der Anaesthesiabteilung der Poliklinik München angehörten.

LEBENS LAUF

Am 25.10.1946 als Sohn des tech. Kaufmannes Friedrich Buchner und seiner Ehefrau Ruth, geb. Linsel, geboren.
Im Herbst 1953 trat ich in meiner Geburtsstadt München in die Volksschule ein.

Meine Reifeprüfung legte ich im Sommer 1967 am Erasmus-Grasser-Gymnasium (vormals: Ludwigs-Oberreal-Schule) in München ab.

Am 2.10.1967 wurde ich zur Ableistung meines Grundwehrdienstes in die Bundeswehr eingezogen, wo ich beim Luftwaffenausbildungsregiment IV in Germersheim meine 3-monatige Grundausbildung erfuhr. Die restlichen 15 Monate diente ich beim Flugabwehrraketenbataillon 32 in Freising.
Im Sommersemester 1969 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München mein Medizinstudium und legte nach dem Wintersemester 1969/70 hier mein Vorphysikum ab.

Nach der ärztlichen Vorprüfung im Herbst 1971 an der Universität München begann ich hier mein klinisches Studium, welches ich mit der Ablegung des Staatsexamens Ende 1974 beendete.

